UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 N° 58

Contribution à l'Étude de l'Endocardite maligne lente d'Osler évoluant chez la femme enceinte

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en juin 1950

PAR

Pierre CUQ

Diplômé d'Hygiène

Diplômé d'Hydrologie Thérapeutique et Médicale

Membres du Jury

MM.	GUILHEM	*Président*
	GRIMOUD	
	DARDENNE	*Assesseurs*
	PONTONNIER	
	RIEUNAU	*Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE DU VIGUIER

6, rue Ninau, 6

1950

Contribution à l'Étude
de
l'Endocardite maligne lente d'Osler
évoluant chez la femme enceinte

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 N° 58

Contribution à l'Étude de l'Endocardite maligne lente d'Osler évoluant chez la femme enceinte

THESE

Pour le Doctorat en Médecine

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en juin 1950

PAR

Pierre CUQ

Diplômé d'Hygiène
Diplômé d'Hydrologie Thérapeutique et Médicale

Membres du Jury

MM	GUILHEM	*Président*
	GRIMOUD	*Assesseurs*
	DARDENNE	
	PONTONNIER	
	RIEUNAU	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, rue Ninau, 6
—
1950

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM.	LEFEBVRE.
ASSESSEUR		BRUSTIER.
Doyens honoraires		GORSE, CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL. MM. MÉRIEL. MM. GARIPUY.
LAFFORGUE. CLERMONT. RIBAUT.
SERR. VALLOIS.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM.	RISER.
Clinique médicale		TAPIE, ROQUES.
Clinique obstétricale		GUILHEM.
Physiosologie		SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer		DUCUING.
Physique biologique et médicale		BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		NANTA.
Chimie et Toxicologie		BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie		LEFEBVRE.
Anatomie		LAZORTHES.
Histoire naturelle		DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL (R.).
Pharmacie		CAUJOLLE.
Pathologie interne et Clinique des Maladies de la Tuberculose		MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale		ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires		FABRE (P.).
Matière générale		VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		MÉRIEL (P.).
Anatomie pathologique		FABRE (J.).
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale		CALVET.
Clinique ophtalmologique		CALMETTES.
Chimie biologique		VALDIGUIÉ (P.).
Médecine légale et du Travail		PLANQUES.
Histologie et Embryologie		BROUSSY.
Médecine Sociale		BOUNHOURE.
Thérapeutique		GADRAT.
Pathologie Chirurgicale		GRIMOUD.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	MM.	BAISSET.
Anatomie		COULOUMA.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	MM.	POULHÈS.
Histologie		BIMES.
Sciences naturelles		BOUISSET.
Pharmacie		COUTURIER.
Botanique	Mme	DULUCQ-MATHOU
Bactériologie	Mme	ENJALBERT.
Chimie Biologique	MM.	POLONOVSKI.
Physique médicale		AUVERGNAT.
Chimie générale pharmaceutique		BLANC.

AGRÉGÉS

Médecine	MM.	DARNAUD.
		GÉRAUD.
		DARDENNE.
		LAPORTE (J.).
		BAUDOT.
Ophtalmologie		DÉODATI.
Physique médicale		MARQUÈS.
Obstétrique		PONTONNIE.
Chirurgie		RIEUNAU.
		DIEULAFÉ.
		DAMBRIN (P.).
Odonto-Stomatologie		CADENAT.
Oto-Rhino-Laryngologie		CLAUX.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM.	GUILHEM.
Chimie biologique		DOUSTE-BLAZY.
Chimie pathologique		VALDIGUIÉ (P.).
Chimie minérale		BLANC.
Physique pharmaceutique		AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie		BAZEX.
Législation pharmaceutique		BOUISSET.
Tuberculose		MOREL.
Chirurgie pulmonaire		DAMBRIN (P.).
Parasitologie		LASSERRE.
Cryptogamie	MM.	DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique	MM.	BLANC.
Hydrologie et géologie		ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale		THOMAS.
Pharmacodynamie (Méd.)		BAISSET.
Pharmacodynamie (Pharm.)		CAUJOLLE.
Bactériologie et Hygiène		LAPORTE.
Urologie		LHEZ.
Ophtalmologie		DÉODATI.
Neuro-chirurgie		LAZORTHES.
Mycologie		MORQUER.
Physiologie		COLOMBIES.
Psychiatrie		GAYRAL.

Secrétaire de la Faculté ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MERE ET A MON PERE

En reconnaissance de tous les sacrifices qu'ils ont faits pour moi, que ce modeste travail soit le vibrant témoignage de ma profonde affection.

A MES GRANDS-PARENTS

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A MONSIEUR LE DIRECTEUR GENERAL
DE LA S. N. C. F.

A MONSIEUR LE DIRECTEUR
DE LA REGION SUD-OUEST

A Monsieur le Docteur BAZY
Médecin en Chef de la Région Sud-Ouest

A TOUS LES CHEMINOTS, AMIS DE MON PERE

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. GUILHEM

Professeur de Clinique Obstétricale

En remerciement des précieux enseignements qu'il nous a donnés et de l'honneur qu'il a bien voulu nous faire en nous confiant ce travail et en acceptant la présidence de cette thèse.

A MON JURY DE THESE

Monsieur le Professeur M. GRIMOUD

Professeur de Pathologie Chirurgicale
Chirurgien des Hôpitaux

Monsieur le Professeur Agrégé DARDENNE

Médecin des Hôpitaux

Qui nous conseilla et mit à notre disposition sa bibliothèque.

Monsieur le Professeur Agrégé PONTONNIER

Chirurgien-Accoucheur adjoint des Hôpitaux

Monsieur le Professeur Agrégé G. RIEUNAU

Chirurgien des Hôpitaux

A Madame le Docteur RIEUNAU

Assistante d'Anesthésie des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous éclairer de ses vastes connaissances en Anesthésiologie.

A Monsieur le Docteur René BAUX

Chef de Clinique Obstétricale

A Monsieur le Docteur Paul BRU

Notre excellent ami, qui nous initia dès le début de nos études médicales et nous fit largement part de son expérience.

A MON CAMARADE D'ETUDES ET AMI

le Docteur Jean FOURNIE

Avec mes meilleurs vœux de prompte guérison.

PLAN

Introduction. — Historique.

Observations.

Rappel clinique de la maladie d'Osler.

Traitement le l'Endocardite maligne lente chez la femme enceinte.

Traitement médical :

— Traitement de l'Endocardite maligne lente par la Pénicilline.
— Emploi de l'Héparine.
— Médicaments ayant pour effet de bloquer la fuite de Pénicilline en dehors de l'organisme.
— Sulfamidothérapie.
— Bactériophage spécifique.

Traitement obstétrical :

— Anesthésie.
— Avortement thérapeutique.
— Césarienne. Forceps.

Conduite à tenir dans quelques cas particuliers :

— Dans les premiers mois de la grossesse avant la période de viabilité du fœtus.
— Après le septième mois de la grossesse avec un enfant vivant.
— Cas du fœtus mort *in utéro*.

Avenir des enfants nés de femmes atteintes de maladie d'Osler.

Statistiques. Discussion des observations.

Pronostic et Conclusion.

Bibliographie.

INTRODUCTION - HISTORIQUE

La loi des séries intervient fréquemment en médecine. Ainsi, nous a-t-il été donné d'observer, à la Clinique Obstétricale de la Faculté de Médecine de Toulouse, deux cas d'endocardite maligne latente : maladie de Jaccoud Osler évoluant chez des femmes enceintes.

Bien que ce sujet ait déjà intéressé les auteurs français et étrangers, et ait donné lieu depuis quelques années à un certain nombre de publications, il nous a semblé qu'il ne serait peut-être pas inutile de rassembler ces diverses études et de reprendre cette question n un rapide exposé.

Nous insisterons surtout sur la Thérapeutique, et essaierons de voir quelle attitude il paraît logique de prendre devant les différents cas qui peuvent se présenter à nous.

Le pronostic de la maladie d'Osler a été largement amélioré par les thérapeutiques modernes, et porter le diagnostic de la maladie d'Osler n'équivaut plus maintenant, comme autrefois, à prononcer un arrêt de mort.

Nombreuses sont les publications attestant de guérisons; cependant, il est souvent difficile de parler de guérison véritable, le recul du temps étant encore insuffisant pour permettre d'en juger.

La littérature médicale, dès la fin du XIX[e] siècle, *nous donne des descriptions de cette affection.*

En 1882, Jaccoud insiste sur sa prolongation anormale, sur son évolution par poussées successives.

Plusieurs autres observations vont suivre, telles celles de Letuile, Josserand, Roux; bien que la maladie paraisse être alors relativement rare.

Entre 1885 et 1906, Osler reprendra cette question, l'enrichissant par la description des signes cutanés de l'affection.

Vaquez et son Ecole confirment les travaux d'Osler.

La description clinique atteint son plein épanouissement avec le mémoire de Debré de 1919.

La Bactériologie apporte son aide non moins appréciable, et permet de constater que le streptocoque viridans est presque toujours l'agent pathogène responsable.

L'Hémoculture devient une épreuve précieuse dans les examens de Laboratoire , que nous devons mettre en œuvre pour avoir un diagnostic de certitude.

Cependant, la thérapeutique fut jusqu'à nos jours absolument illusoire; pour s'en convaincre, il suffit de voir la vaste gamme des thérapeutiques proposées, cette gamme n'étant qu'un long aveu d'impuissance.

Traitement étiologique :

Suppression du foyer d'origine : bouche, amygdales. etc... Ce foyer étant d'ailleurs plus ou moins hypothétique.

Dans cette voie, les Américains ne regardaient d'ailleurs pas à une dent près, mais les résultats étaient nul.

Traitement chimiothérapique :

Métaux colloïdaux. Salicylate de soude. Cacodylate

de soude intraveineux. Le Mercurochrome. (H. Vignes, connaissant bien le peu d'efficacité de ces deux derniers corps, disait cependant : « On a le devoir de les employer »).

Violet de gentiane (Mayor et Lerchke signalent avec ce corps un cas de guérison ?).

Trypaflavine, Argoflavine.

Traitements spécifiques :

— *Vaccinothérapie.*
— *Méthode du filtrat de Besredka qui avait donné quelques rémissions.*
— *Anatoxine stecptococcique.*
— *Bérothérapie.*
— *Immotransfusion.*
— Bactériophage spécifique : *Nous reprendrons cette méthode au chapitre thérapeutique, et nous verrons d'ailleurs qu'elle peut garder, dans certains cas, une place non négligeable au côté des Antibiotiques.*
— Méthodes chirurgicales de Bier.
— Abcès de fixation.

Dès leur apparition, les sulfamides furent essayées, et les auteurs américains signalent quelques cas de guérison par l'association Sulfamides-Héparine.

Nous verrons plus loin ce que l'on peut penser de ces médicaments, employés soit séparément, soit en associations.

L'avénement de la Pénicilline a bouleversé cette question.

Les premiers essais faits en Amérique en 1943 par Keefer, Hercel, Rants et Kirby, Bloomfield, n'ayant pas été encourageants, le Comité de la « National Research » en avait déconseillé l'emploi.

Cependant, dès 1944, à la suite de nouveaux essais, le Comité revint sur sa décision, et les bases du traitement de l'Endocardite d'Osler par la Pénicilline furent rapidement jetées.

A côté des travaux étrangers, il faut citer en France ceux de Donzelot et de son Ecole, Lichwitz et Bermal, Jouve et ses élèves.

Le 20 avril 1945, Catherine Dobson présentait devant la Société de Gynécologie de Chicago l'observation d'une malade qui, étant enceinte, fut atteinte d'une Endocardite maligne subaiguë. Elle fut traitée avec succès par la Pénicilline, mais on avait cependant pratiqué un avortement thérapeutique, pensant à l'influence néfaste que devait avoir la grossesse sur l'affection.

Catherine Dobson terminait sa présentation en ces termes :

« On ne peut pas répondre actuellement de l'influence de la grossese sur le cours de la maladie; il faut espérer que toutes les femmes enceintes, assez malheureuses pour être atteintes d'Endocardite maligne subaiguë, soient suivies par un groupe de chercheurs s'étant spécialement intéressés à ce problème. C'est seulement par ce moyen que l'on pourra décider du mode de traitement dans l'avenir. »

C'est pour répondre à Catherine Dobson que Mainguet, dans sa thèse parisienne de 1948, étudie en détail le traitement de l'Endocardite maligne d'Olser par la Pénicilline, et présente cinq observations très intéressantes.

Dans certains cas cependant (nous essaierons d'en analyser les causes), le traitement par la Pénicilline ne donna pas tous les résultats que l'on pouvait en

escompter, et la Streptomycine, lorsqu'elle fut mise à la disposition du Corps Médical, marqua un pas de plus dans la lutte contre cette affection.

Actuellement, grâce aux nouvelles thérapeutiques, il nous est par conséquent donné de pouvoir lutter avec succès contre une maladie dont, pour qualifier la gravité, il suffit de lire ce qu'écrivait en 1937 le Professeur Henri Vignes : « L'affection est toujours mortelle, et il n'existe pas de traitement efficient. »

OBSREVATIONS

OBSERVATION N° 1

Mme X..., primipare de 25 ans.

Antécédents personnels :

— Rougeole à 3 ans;

— Varicelle à 4 ans ;

— *Pas d'antécédents rhumatismaux.*

— En 1943, la malade présente un *ictère* par rétention, précédé d'une crise de colique hépatique.

Grossesse :

— Début de la grossesse en juin 1948 (dernières règles du 5 au 10 juin 1948).

— Mme X... présente à cette époque de l'asthésie, un ternissement de l'état général, un teint pâle, jaune, de l'anorexie, un amaigrissement marqué, quelques vomissements; il n'existe pas de signes d'imprégnation bacillaire. Les urines sont claires, sans albumine.

On constate une dyspnée au moindre effort; la malade ne ressent pas de douleurs précordiales, ne présente pas d'œdème, pas de pertes.

En décembre 1948, Mme X... est alors enceinte de six mois.

— Il apparaît alors une *toux* sèche, douloureuse, ramenant des crachats sanglants, noirâtres.

— La dyspnée existe toujours, mais ne semble pas augmentée.

— *On constate cependant* une aggravation de l'état général, l'affaiblissement augmente.

— Les crachats deviennent plus abondants, rougeâtres.

— La température est normale, se maintenant entre 36°5 et 37°.

En janvier : Le 9 janvier, la malade est admise au Sanatorium de Purpan. Tous es examens pratiqués au point de vue pulmonaires étant négatifs, la nature tuberculeuse des troubles présentés par la malade est écartée, et l'on admet alors l'origine cardio-vasculaire de ces troubles.

Le 13 janvier 1949, la malade est hospitalisée dans le Service du Professeur Roques à l'hôpital de Purpan.

Examen à l'entrée :

— La malade présente une dyspnée importante, qui s'atténue par le repos au lit.
— La toux est fréquente, ramenant des crachats noirâtres.
— On constate un teint subictérique, un œdème localisé aux deux jambes, blanc, gardant le godet.
— La palpation permet de sentir la pointe du cœur, qui bat dans le sixième espace intercostal gauche un peu en dedans.
— Choc marqué, frémissement.

L'auscultation cardiaque met en évidence :

— A la pointe : un roulement diastolique, un souffle présystolique sans irradiation, un éclat du premier bruit, un dédoublement du deuxième bruit.
— Il n'existe pas d'arythmie.
— La tension artérielle est de : Max. : 12,5 ; Min. : 8.

L'auscultation pulmonaire permet d'entendre des râles crépitants aux deux bases.

Examen digestif : Légère insuffisance hépatique.

Appareil urinaire :

— Il existe de la pollakiurie depuis le début de la grossesse.
— *Les urines sont colorées, contenant de l'albumine et des hématies.*
— La température oscille entre 37° et 38°.
— La sédimentation est fortement accélérée : 1 H. : 135 ; 2 Hs. : 145.

Hémoculture : positive : Cocci gram positif.

— Type streptocoque hemolytique.
— Sensibilité Pénicilline : 0,08 %.
— Sensibilité faible Streptomycine : 2,50 %.

Urée sanguine : 0,85.

Formule sanguine : pratiquée le 22 janvier 1949 :

— G. R. : 1.600.000.
— G. B. : 5.700.
— Anisocytose.
Poly-Neutrophiles : 83,5.
Lymphocytes, moyens mononucléaires : 15,5.
Monocytes : 1.

Devant un tel tableau, le traitement suivant est mis en œuvre :

— Pénicilline : 2.000.000 unités par jour.

— Hépagyl : 4 ampoules par jour.
— 5 gouttes digitale par jour.

En 48 heures, *malgré le traitement*, on constate une aggravation considérable avec tableau d'asystolie aiguë ; avec gros foie, ascite, œdème des membres inférieurs, épanchement pleural bilatéral, gros souffle systolique de la pointe. La dyspnée et la cyanose sont intenses. Tirage sternal important.

Devant une évolution aussi dramatique et l'inefficacité du traitement médical, on décide de hâter l'accouchement, qui est pratiqué à la clinique obstétricale de la Faculté de Médecine de Toulouse le 21 janvier 1949.

EXAMEN OBSTETRICAL :

— Malade enceinte de sept mois et demi. Enfant vivant. Etat général très grave. Œdème atteint les grandes lèvres. Pas de température. Pouls : 95. Faciès extrêmement pâle et anxieux.
— Tension artérielle : Max. : 14; Min. : 10.

Examen obstétrical à l'entrée :

— Hauteur utérine : 26 centimètres.
— Présentation céphalique fixée en gauche.
— Auscultation fœtale positive.
— *T. V. :* col diminué de longueur, très postérieur avec bords épais, perméable à deux doigts.
Existence de calotte segmentaire antérieure.
Poche des eaux perçue à travers le col.
— Il est décidé, vu l'état général très grave de la mère, vu l'état du fœtus vivant, de déclancher le travail et de terminer l'accouchement par voie basse.
— *Le 21/1/49*, à 19 heures, rupture artificielle des membranes, qui laisse écouler un liquide clair.
— 20 heures : la malade accuse quelques contractions douloureuses.
— 22 heures : aucune modification de l'état du col. On décide de terminer l'accouchement.

INTERVENTION :

a) *Soins préopératoires :*

— Avant opération : Pouls : 96. Tension artér. : Max. : 14; Min. : 10.
— Injection de deux ampoules de Synkavit et une ampoule de Dolosal.
— Oxygène en inhalation. Injection intraveineuse d'une ampoule Cédilanide.
— Perfusion sang conservé isogroupe (groupe 0) 500 gr., commencée 15 minutes avant intervention.

Anesthésie locale : Infiltration deux nerfs honteux internes et infiltration en losange du périnée; infiltration des

ganglions hypogastriques par voie vaginale ; infiltration médiane du segment inférieur.
Très bonne anesthésie.

b) *Intervention :* Perfusion peropératoire.
1°. Décollement vésico-vaginal.
2°. Incision médiane col et segment inférieur sur 6 à à 7 centimètres.
3°. Forceps en OLGA = rotation et extractions faciles. Périnée intact. Extraction enfant sexe masculin de 1 kil. 800 vivant, qui dès la naissance fut mis en couveuse. Déchirure médiane de la lèvre postérieure du col et du segment inférieur. Suture du col. Suture du cul de sac vésico-vaginal.
4°. *Délivrance :* naturelle, 15 minutes après l'accouchement. Placenta et membranes intacts.
Délivrance douce, précédée et suivie par expression abdominale. Rétraction utérine très bonne.
Accouchement et délivrance non hémorragiques.
A la fin de l'intervention : pouls 102 bien frappé.
La tension s'est maintenue pendant toute l'opération.
Tension artérielle : Max. : 15 ; Min. : 10.

Suites opératoires immédiates :

— Etat grave persiste les heures suivant l'accouchement.
Malade pâle, obnubilée.
Dyspnée importante avec tirage.
Pauses respiratoires par instants.
Cependant la tension artérielle, prise régulièrement tous les quarts d'heure, varie entre : 13-15, 10-11.
Pouls régulier, rapide : 100-110.
Perfusion sanguine continuée goutte à goutte jusqu'à 7 heures du matin le 30/1/49.

— *Le 30/1/49.* Amélioration de l'état général. Dyspnée peu marquée. Malade repose. Tension artérielle reste stable : Max. : 13 1/2; Min. : 9 1/2.
Pas de température. Pouls : 90-95.
Continuation Pénicilline 2.000.000 par jour avec solucamphre à chaque injection.

— *Le 31/1/49.* Même état général.
Urines : 1 litre 300 : troubles, albumineuses.
Pertes insignifiantes.
Les œdèmes tendent à se localiser aux membres inférieurs.

— *Le 1/2/49.* Bon état général. Tension artér. : Max. : 13; Min. : 8.
Pouls : 70-80.

A 17 heures, transfusion sang frais, rythme 1 goutte à la seconde. Injection une ampoule Cédilanide.

A 19. 45, choc : Dyspnée, malaise général, vertiges, pâleur, refroidissement extrémités. Toux. Arrêt de la transfusion à 200 gr. sang.

Injection sous-cutanée : 1 ampoule adrénaline + solucamphre. Cessation des phénomènes.

Solucamphre toutes les 6 heures. Pénicilline : 2.000.000.

L'urine ramenée par sondage était albumineuse.

Culot urinaire : Cellules éphithéliales. Nombreux polynucléaires. Très rares hématies. Quelques cylindres granuleux. Pas de germes visibles.

Urée sang : 0 gr. 55.

Numération globulaire : G.R. : 2.400.000; G.B. : 34.000. Lympho, 5 ; Mono, 1 ; P.N., 94.

— *Le 2/2/49 :* Diminution diurèse : demi-litre ; légère reprise des œdèmes, membres supérieurs et face.

Pas de dyspnée.

Pénicilline.

Solucamphre.

— *Le 3/2/49 :* Etat général bon. Diurèse faible.

Même thérapeutique + 3 injections ficarmone par jour. Régime lacto-végétarien. Cédilanide intraveineuse.

— *Le 4/2/49 :* Même état. Diurèse, 600 cc.

Même thérapeutique.

— *Le 5/2/49 :* Œdèmes diminuent.

Même thérapeutique et malade sort clinique accouchement. Dirigée sur Purpan, Service Professeur Roques.

Suite couches normales.

Hauteur utérine : 8 cm. Pas de température.

Tension artérielle : Max. : 13,5; Min. : 9.

Pas de troubles du rythme cardiaque.

Même lésion mitrale. Pas de dyspnée. Bon état général.

Evolution ultérieure :

— On pratique en tout cure 60 millions d'unités de Pénicilline.

— Il y a disparition des signes d'insuffisance cardiaque, d'endocardite Osler et, à l'examen de sortie le 31/3/49, il persiste signes R.M.; le souffle d'I.M. a disparu.

— A la radio, le cœur a repris un volume normal.

Foie normal. Œdèmes disparus.

— Sédimentation 22/35. Hémoculture négative.

— Culot urinaire, pas d'hématies.

— Formule sanguine : G.R., 3.900.000 ; G.B., 7.200 (avec 72 % Poly).

— Malade considérée comme améliorée.

Un nouvel examen est pratiqué le 22 juin 1949 :

— Examen cardio-vasculaire :

Signes de rétrécissement mitral persistants.

Eclat premier bruit pointe. Roulement diastolique.

Dédoublement deuxième bruit, d'ailleurs difficile à entendre.

Tension artérielle : Max. : 13,5; Min. : 8.

Température : 37°-37°5. Pouls : 70.

Sédimentation : 1/4 h. : 24; 1/2 h. : 42.

Urines : Sucre, 0; Albumine, 0.

Culot urinaire : quelques cellules épithéliales.

Traitement : 500.000 unités Pénicilline premier jour, puis 1.000.000 unités pendant dix jours.

Le 30 janvier 1950, Mme X... était en bonne santé, cependant ne pouvant faire qu'un travail léger.

L'enfant, après avoir présenté quelques troubles gastro-intestinaux, s'élevait normalement.

OBSERVATION N° 2

Mme X..., multipare de 25 ans.

Entrée dans le Service Hospitalier du Profeseseur Roques à Purpan, le 18 août 1949.

Antécédents :

— A l'âge de 15 ans, Mme X... présente une polyarthrite aiguë fébrile, avec articulations douloureuses et tuméfiées ; à la fin de l'accès, il y a restitution *ad intégrum* de la mobilité articulaire.

— A la suite d'une première grossesse, il apparaît une dyspnée importante, et l'on constate alors l'existence d'une insuffisance mitrale.

— Deux autres grossesses entraînent l'apparition de signes de décompensation, qui cependant régressent après l'accouchement dans le premier cas, l'avortement dans le second.

— Au printemps 1949, la malade présente une nouvelle crise de rhumatisme articulaire aiguë, avec aggravation du souffle systolique.

Maladie actuelle :

— Le début se caractérise par des douleurs au niveau des articulations du poignet, du genou, du coude, une température intermittente, un léger épanchement pleural du côté gauche.

— La malade présente une dyspnée intense et des douleurs musculaires, un teint très pâle, de l'anorexie.
— La température oscille autour de 39°.

A l'examen cardiaque on constate :
— Souffle systolique de la pointe.
— Tachycardie : Tension artérielle : Max., 12; Min., 6.

L'examen complet révèle : Une hépatomégalie, une splénomégalie de moyenne importance, l'absence de panaris d'Osler, de signes cutanés et d'hippocratisme digital.

Mme X... est alors enceinte de quatre mois.

Examens de laboratoire :
— Hémoculture positive à streptocoque viridans, le 25/8/49.
— Examen sanguin pratiqué le 23 août 1949.
Numération : G.R. : 1.900.000 ; G.B. :5.700.
Formule : Polynucléaires Neutrophiles : 83; Lymphocytes : 16 ; Mononucléaires : 1 ; Hémoglobine : 55 %.
Culot urinaire : Débris cellulaires. Germes banaux. Pas d'hématies.
Examen urines : Sucre : 0 ; Albumine : 0.
L'électrocardiogramme montre des tracés très altérés et un bloc de Branche.
— Devant la gravité de l'état général et de la défaillance cardiaque, l'indication d'un avortement thérapeutique est posée, le traitement tonicardiaque et Pénicilline (2 millions d'unités par jour) pratiqué pendant dix-huit jours, n'ayant pas donné d'amélioration.
— La malade entre à la clinique obstétricale le 9/9/49, où l'on pratique un avortement thérapeutique.

Intervention le 13 septembre 1949 :
— Anesthésie pentothal.
— Laparatomie : petite césarienne corporéale. Incision non hémorragique, précédée de l'injection *in utéro* de vingt unités de post-hypophyse ; extraction de l'œuf ; suture de l'utérus en deux plans au catgut.
Stérilisation par résection de la porte isthmique des trompes. Fermeture paroi.

Suites opératoires :
— Immédiates : favorables.
— Le 23 septembre 1949, la malade ressent une vive douleur dans le mollet droit, et le lendemain on constate un œdème remontant jusqu'à la racine de la cuisse droite.
— La température oscille entre 37 et 39°.
— Le pouls grimpe journellement.
— On pratique des infiltrations du sympathique lombaire; la température et les œdèmes régressent.
— Le traitement à la Pénicilline n'a pas été interrompu et l'on a fait 80 millions d'unités à raison de 2 millions par jour.

A partir du 22 septembre, les hémocultures sont négatives, et le 5 octobre on arrête le traitement.

— Le 23 décembre, la malade sort de l'hôpital et présente alors des œdèmes des deux membres inférieurs dûs à l'intrication des séquelles de sa phlébite et à la décompensation cardiaque, un léger épanchement pleural. La ponction a permis de retirer 300 cc. de liquide. Rivalta négatif.

La diurèse oscille entre 250 et 500 cc. sans diurétique. L'hémoculture est négative. La température est normale. La tension artérielle est à : Max. : 12 ; Min. : 9.

— *A l'auscultation :* Persistance du souffle. Rythme accéléré.

On conseille :

— De poursuivre le traitement digitalique.

— Suppositoires de Novurit.

Quelques jours après la malade devait décéder dans un tableau d'insuffisance cardiaque et d'urémie.

RAPPEL CLINIQUE DE LA MALADIE D'OSLER

Il semble que la maladie d'Osler soit assez rare pendant la grossesse; cependant, dans sa thèse, Mainguet donne un large aperçu des contradictions qui existent sur ce sujet entre les différents auteurs.

Si l'on prend les statistiques générales concernant l'Endocardite maligne lente, on constate qu'elle apparaît dans 10 % des cas de cardiopathies valvulaires.

Hamilton, en 1937, rapporte sa fréquence pendant la grossesse à 1 % de toutes les cardiopathies.

L'Endocardite maligne lente est une affection qui frappe surtout les jeunes; dans les statistiques concernant les femmes enceintes, on constate que dans 42 % des cas l'affection atteint des jeunes femmes entre 20 et 24 ans.

Il faut poser comme règle clinique que l'Endocardite survient à titre de complication d'une lésion cardiaque antérieure.

Dans l'étiologie de cette affection, le rhumatisme articulaire aigu, par les lésions valvulaires qu'il détermine si fréquemment, tient une place très importante (nous n'insisterons pas sur la parenté entre ces deux

affections : rhumatisme articulaire aigu, endocardite maligne d'autre part, voire sur la possibilité d'une même origine streptococcique).

A côté du rhumatisme articulaire, il faut signaler cependant que l'Endocardite lente peut se développer chaque fois que l'Endocarde (et surtout la partie valvulaire) présente des lésions : syphilis (rare à cet âge d'activité génitale), affections congénitales du cœur, etc...

Quel est le germe en cause ?

Dans la grande majorité des cas, c'est le streptocoque viridans qui est responsable; à côté de lui, le streptocoque hémolytique, l'entérocoque, le pneumocoque, le bacille de PFEIFFER...

Il faut signaler aussi le rôle de la porte d'entrée microbienne, le rôle des infections locales : bucco-pharyngées (angines, stomatite, infection dentaire); génitales (salpingite, avortement septique), broncho-pneumonies.

Au point de vue anatomique, la présence constante de corps microbiens au niveau des végétations fait la différenciation nette avec les endocardites plastiques. Les lésions anatomiques par suite des embolies microbiennes font d'ailleurs de cette affection une maladie générale et les différents parenchymes sont atteints.

Le début de l'affection est remarquablement insidieux. Tous les premiers signes peuvent facilement être mis sur le compte du début ou de l'évolution d'une grossesse plus ou moins bien tolérée :

— Fatigue générale, perte de l'appétit, amaigrissement.

Cependant, parfois l'apparition de frissons, de sueurs profuses, poussent la femme à prendre sa température.

La présence de ces quelques signes, si l'on a la notion d'une lésion cardiaque préexistante, peut déjà orienter notre diagnostic.

Il s'installe bientôt une phase préembolique ou de probabilité. « Le cœur assiste, impassible, au drame dont il est le théâtre » et le symptôme dominant est constitué par la fièvre; fièvre en général continue mais pouvant revêtir des aspects très polymorphes; s'accompagne de frissons et de sueurs.

L'anémie s'installe. et la splénomégalie va apparaître, de moyenne importance en général.

Des douleurs musculaires et articulaires se manifestent fréquemment.

Enfin apparaît une phase embolique ou phase de certitude.

Les embolies prennent soit un type miliaire : Panaris d'Osler, signe de Jeanneway, taches purpuriques, signes urinaires présentant une grosse importance avec albuminurie, hémorragies souvent microscopiques.

Tantôt ces embolies prennent un caractère massif atteignant le cerveau, le foie, *la rate*, les reins, l'artère mesntérique, une artère périphérique.

Ces embolies ne sont pas infectantes; leur action est mécanique; elles ne donnent pas de métastases septiques.

Evoluant sur ce terrain gravidique, cette affection semble aller à plus grands pas que normalement.

De toute façon, sans traitement, la mort survient implacablement. La grossesse, l'accouchement, les suites de couches augmenteraient d'ailleurs la fréquence de la terminaison en insuffisance cardiaque.

Le diagnostic est parfois fort difficile chez la femme enceinte; il l'est encore davantage dans le cas de formes

cliniques atypiques; dans le cas où un signe clinique prédomine.

Dans notre observation N° 1, la fièvre, les hémoptysies avaient orienté tout d'abord le diagnostic vers une tuberculose pulmonaire; ce n'est que la présence de signes cardiaques, l'absence de signes radiologiques pulmonaires et les résultats des examens de laboratoires qui permirent d'établir sûrement le diagnostic.

Dans les formes rénales, on peut constater un tableau de néphrite subaiguë avec œdème, parfois hypertension artérielle et signes oculaires, et de là il n'y a qu'un pas à faire pour entrer dans ce que nous connaissons assez mal encore, mais que les auteurs désignent différemment : intoxication gravidique, gestoses, etc... (on se rend compte, de suite, de la gravité d'une telle erreur de diagnostic).

Il existe aussi des formes nerveuses, méningées, anémiques, qui peuvent rendre le diagnostic difficile.

Les signes cliniques les plus importants sont donc les signes infectieux : la température, les frissons, les sueurs, les signes emboliques.

Le laboratoire enfin nous sera d'un précieux secours.

L'Hémoculture est un temps essentiel; elle nous permettra de connaître le germe en cause, sa résistance aux antibiotiques; elle nous permettra enfin de suivre l'évolution et l'efficacité du traitement.

Cependant, à côté des cas classiques ou l'Hémoculture se révèle positive pour un germe donné, il y a des cas où les Hémocultures répétées, faites dans les meilleures conditions, restent stériles; et pourtant la clinique, l'évolution (et malheureusement souvent les constatations nécropsiques) affirment la maladie. Disons d'ailleurs qu'il s'agit de formes en général particulièrement sévères, peut-être du fait que les germes sont profondément enfermés au niveau des val-

vules et difficilement accessibles aux antibiotiques lancés dans la circulation sanguine; ceci expliquerait les échecs fréquents des différentes thérapeutiques.

L'Ouroculture peut avoir une certaine valeur dans les cas d'hémocultures répétées négatives.

La Sédimentation sanguine apportera aussi son concours et, après un bon traitement, le retour à une sédimentation normale sera pour nous un élément favorable dans le pronostic.

TRAITEMENT DE L'ENDOCARDITE LENTE MALIGNE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Dans une première partie, nous étudierons les différentes thérapeutiques médicales et obstétricales que nous pouvons mettre en œuvre.

Dans une deuxième partie, nous essaierons d'envisager les différents cas possibles, devant lesquels il s'agira de fixer une conduite thérapeutique déterminée : celle qui offrira le plus de garanties pour la mère et l'enfant.

TRAITEMENT MEDICAL DE LA MALADIE D'OSLER

Dans le bref historique que nous avons fait au début de cette étude, nous avons vu que l'avénement de la Pénicilline avait bouleversé cette question; c'est l'étude du traitement par la Pénicilline, seule ou associée, que nous allons entreprendre.

Traitement de l'Endocardite maligne lente par la Pénicilline :

Nous ne saurions trop rappeler qu'avant d'entreprendre n'importe quelle thérapeutique, un diagnostic certain s'impose. Il faut exiger de la clinique tout ce qu'elle peut nous fournir, avoir pratiqué plusieurs hémocultures, un temps de sédimentation du sang, un examen complet des urines, et surtout suivre la courbe de température.

Tous ces signes nous seront d'ailleurs d'un précieux concours pour suivre l'évolution de l'affection.

Pour établir la véritable courbe thermique, il faut noter alternativement le maximum et le minimum de la journée, c'est la technique employée par le service parisien du Professeur DONZELOT. Il est par conséquent nécessaire de prendre la température toutes les trois heures et de ne retenir que les deux chiffres extrêmes. L'horaire variable d'une malade à l'autre semble être constant chez la même malade. On a, en employant cette méthode, une courbe qui reflète exactement les oscillations réelles de la température.

L'échec signalé par les premiers auteurs qui ont traité des endocardites malignes par la Pénicilline semble surtout être dû aux faibles doses utilisées.

Dès que l'on n'hésita pas à recourir à des doses plus élevées, on obtint de meilleurs résultats. Il faut cependant d'emblée signaler l'extrême inégalité de résistance des germes en cause (le streptocoque en particulier) d'un malade à l'autre.

Le traitement par la Penicilline repose sur trois grands principes :

1°) Le peu de toxicité de la Pénicilline pour l'organisme. La Pénicilline ne détermine pas d'accidents

même lorsqu'on l'utilise à fortes doses. Il ne semble pas non plus qu'on doive lui attribuer une action abortive; celle-ci ne pourrait, en aucun cas, empêcher son utilisation chez la femme enceinte, son action étant si intéressante qu'elle ne saurait jamais être mise en balance avec la possibilité hypothétique d'un avortement.

2°) *Variabilité de la Pénicillemie :*

Dans cette variabilité de concentration sanguine de la Pénicilline, il semble que le rôle du rein soit très important; nous verrons d'ailleurs que dans une certaine mesure on peut modifier ce drainage rénal. Il existe aussi une élimination biliaire. Enfin le système réticulo-endothélial, qui intervient si fréquemment comme agent de stockage et de fixation pour des substances très diverses, semble intervenir et, en quelque sorte, avoir une action régulatrice sur la Pénicillemie.

3°) *Inégalité d'absorption et de la concentration de la Pénicilline dans les tissus :*

La Pénicilline ne diffuse pas dans tous les tissus et dans tous les organes de la même façon; dans le cœur et au niveau des os, cette concentration est faible.

D'autre part, au niveau des végétations endocarditiques, il se produit une sorte de barrage, les microbes étant protégés par des amas fibrinoleucocytaires importants.

Il semble enfin qu'aux différents tissus appartienne un pouvoir propre de fixation et d'élimination de la Pénicilline.

De l'exposé de tous ces faits, quelques conséquences pratiques s'imposent; elles nous seront utiles pour conduire correctement notre traitement.

L'organisme est absolument inerte vis-à-vis de la

Pénicilline, et celle-ci ne subit pas de transformations dues à cet organisme. Dans un tube à essai on peut donc étudier les réactions du germe pathogène en présence de la Pénicilline : c'est là la recherche de la *résistance microbienne* qui présente une grande valeur. Sans considérer de façon absolue et immuable les résultats qu'elle nous fournit, elle nous sera quand même d'une grande utilité pour apprécier les doses journalières nécessaires.

Cette résistance se mesure par le taux de Pénicilline nécessaire pour détruire le germe pathogène.

Le taux *in vivo* doit être largement supérieur au taux nécessaire *in vitro*; le rapport entre les deux doit être de 3 ou 4 à 8, selon les auteurs.

Si la résistance du germe est égale à celle du staphylocoque H^4, en général la dose de 200.000 U. O. paraît suffisante.

Si la résistance est de 1 à 5 fois plus élevée (c'est le cas général) il faut de 500.000 à 1.000.000 d'U. O.

Si la résistance est de 5 à 10 fois plus élevée, il faut plus de 1.000.000 d'U. O.

Au-dessus de 10 les échecs sont très fréquents, même à très hautes doses (d'après A. Lichtwitz et P. Bernal. *Presse Médicale*, 24 avril 1946, N° 39).

Il est d'autre part nécessaire de pratiquer de fréquents dosages de la concentration de Pénicilline dans le sang.

Les injections intramusculaires discontinues provoquent des éliminations rénales massives, qui entraînent des variations importantes de la concentration sanguine; ceci tendrait à montrer l'intérêt des méthodes d'administration par voie intraveineuse ou intramusculaire continues. Mais ces méthodes ont leurs inconvénients. La concentration sanguine se fixe, en quelque sorte, à un certain plateau et on n'a pas de pointes de concen-

tration très élevées, souvent si utiles vis-à-vis d'un germe très résistant ou d'un organisme peu perméable; d'autre part, dans la perfusion intraveineuse continue, on observe fréquemment des incidents, en particulier des thromboses veineuses.

Pour éviter l'élimination rénale importante, plusieurs procédés ont été employés : les injections intraveineuses d'acide aminohippurique, l'ingestion d'acide benzoïque, la diminution des boissons, récemment l'utilisation de la Caronamide.

Nous avons vu tout à l'heure que l'agent pathogène était protégé contre l'action de la Pénicilline par les amas fibrinoleucocytaires, et ceci nous explique bien que la durée du traitement soit difficile à fixer et ne soit souvent que cas particuliers; on admet cependant que six semaines soit un minimum. D'autres auteurs, Bloomfield en particulier, pensent qu'il est plus prudent, pour éviter les récidives, de prolonger le traitement huit semaines.

Il n'existe par conséquent pas de traitement standard et nous verrons quels sont les arguments qui nous permettront de fixer sa durée.

Effets généraux du traitement Penicilline :

L'action favorable de la Pénicilline sur l'état général ne se fait pas, en général, attendre très longtemps, dans les formes d'intensité moyenne du moins.

L'appétit réapparaît, le poids remonte, la malade se réhydrate, ses muscles reprennent de la vigueur, et l'aspect extérieur s'améliore; ceci est très important, car ces phénomènes se produisent en général même dans les cas qui paraissent défavorables avec persistance de la température et d'hémocultures positives, et permettent de garder l'espoir et d'entreprendre un nouvel assaut plus énergique en augmentent les doses.

Cependant, même dans les cas qui paraissent entièrement guéris, on peut observer des récidives : le Professeur DE GENNES a eu l'occasion de traiter une récidive chez une malade du Professeur MARTIN.

Conduite pratique du traitement :

Voies d'introduction :

Intramusculaire discontinue : C'est la plus facile à employer; on répartir les doses en dix injections : toutes les deux heures le jour, toutes les trois heures la nuit.

On utilise de la Pénicilline ordinaire. Dissoute dans du sérum physiologique : 100.000 U. O. par cc.

Cependant, avec cette méthode, on obtient une Pénicillemie très instable où les clochers ne peuvent être que favorables; mais où les points bas de la courbe de Pénicillemie semblent être un facteur favorisant la Pénicillorésistance.

Les phénomènes locaux sont parfois importants, surtout avec des doses élevées et pratiquées pendant longtemps.

Contre les douleurs violentes aux points d'injection on peut lutter assez facilement en ajoutant un peu de novocaïne au liquide de dilution.

Des suppurations, aseptiques d'ailleurs, peuvent se produire; et parfois apparaissent des névralgies sciatiques très douloureuses, qui, bien que reversibles, peuvent durer un certain temps.

Dans une affection aussi grave, due à une germe souvent très résistant, il ne saurait être question d'utiliser de la Pénicilline retard sous quelle forme que ce soit.

L'administration continue peut se pratiquer par voie intraveineuse ou intramusculaire; on obtient ainsi un taux uniforme de Pénicillemie, sans qu'il y ait les clochers importants que l'on constate avec les injections

discontinues. La perfusion se fera de préférence dans les veines du dos de l'avant-bras, près du poignet; on peut ainsi conserver la mobilité du coude. On utilisera de préférence une aiguille de 9/10, à biseau court; l'aiguille doit être solidement fixée.

Dans le cas où les veines seraient inaccessibles, il serait nécessaire de pratiquer une dénudation chirurgicale.

La dissolution de la Pénicilline sera faite avec du sérum physiologique; la quantité de liquide à injecter ne devra pas dépasser 2 litres; la malade devra d'ailleurs observer un régime déchloruré et boire très peu pour éviter la surcharge en eau et en chlorure de sodium qui peut entraîner des accidents chez les cardiaques.

Il faut utiliser la Pénicilline G., cristallisée très pure.

Dans certains cas, des thromboses veineuses apparaissent, obligeant à interrompre le traitement; nous verrons plus loin qu'il est en général facile de les éviter.

Les méthodes d'injections continue et discontinue peuvent être associées avec succès; on obtient ainsi des clochers de haute concentration sanguine provoqués par les injections discontinues, sur un fond de Pénicillemie à peu près constant maintenu par la perfusion continue.

Certains auteurs ont utilisé la *voie intrasternale*, qui semble donner d'assez bons résultats.

Durée du traitement :

La durée du traitement doit se baser :

— Sur la recrudescence fébrile dont nous parlerons plus loin;

— Une reprise violente sur un fond d'apyrexie relative oblige à prolonger suffisamment le traitement. Son

caractère très fruste peut, au contraire, être de bonne augure et on peut alors arrêter vers le vingtième jour.

— Sur la surveillance des hémocultures; pendant l'arrêt du traitement, si l'hémoculture redevient positive, il faut de suite reprendre le traitement; il est même prudent de doubler les doses.

L'arrêt se fera après 30 jours de traitement et permet de juger de son efficacité.

Souvent il peut persister une subfébrilité qui fait hésiter pour arrêter le traitement; cependant, si on cesse les injections, on constate un rapide retour de la température à la normale.

Dans l'ensemble, le traitement paraît agir selon la loi du tout ou rien : la question dose paraît donc primordiale.

Doses à administrer :

Pour fixer la dose, nous disposons de deux épreuves qui permettent de nous guider un peu :

La mesure de la sensibilité *in vitro*, et la confrontation du taux de Pénicillinémie; mais ceci n'est qu'approximatif et souvent l'évolution clinique obligera à des modifications.

Dans la méthode par injections discontinues, il est bien difficile de connaître le taux de Pénicillinémie qui varie à chaque instant dans de grandes proportions.

Nous avons vu les taux de Pénicillinémie que Lichtwitz et Bernal conseillaient d'atteindre, en fonction de la résistance microbienne.

En pratique :

— Si le germe est très sensible (0,01 à 0,02) 500.000 U. O. par jour suffisent en général.

— Si la résistance est supérieure à 0.10, les doses à employer doivent dépasser 1.000.000.

Par les hémocultures on vérifiera si le traitement est suffisant; si elles persistent positives, il faut augmenter très rapidement la dose; la doubler, la quadrupler même si c'est nécessaire, et vérifier à nouveau la résistance *in vitro*. Il faut obtenir la dose utile le plus vite possible; des doses inférieures sont, en effet, nuisibles pour la suite du traitement.

Il faut donc frapper fort d'emblée : on peut commencer par 1.000.000 U. O. par jour et l'on adaptera la dose avec les résultats de laboratoire et l'évolution.

Dans les vingt premiers jours on se basera sur les hémocultures, qui doivent être pratiquées au moins tous les deux jours.

Si, au cinquième jour, l'hémoculture est encore positive, il faut doubler la dose, rechercher l'élimination urinaire et envisager le traitement par association d'injections intramusculaires discontinues et perfusion continue intraveineuse, en essayant de bloquer l'élimination rénale.

Si, au contraire, la bactériémie s'efface, il ne faut pas baisser la dose au-dessous du taux de résistance *in vitro*.

Avec la perfusion intraveineuse on débutera par 1.000.000 U. O. par jour pour tâter les réactions possibles de la malade; on montera ensuite à des doses de 5, 15 et même 50 millions si nécessaire, la perfusion étant maintenue vingt à trente jours à la plus haute dose.

Accidents et incidents du traitement :

L'*effet pyrétogène* de la Pénicilline est bien connu, et dans certains cas, où seule persiste une subfébrilité,

la cessation de la Pénicilline entraîne, bien souvent, le retour à une température normale.

Une complication fréquente doit être combattue énergiquement :

L'*insuffisance cardiaque*. Est-elle due à une action pharmacodynamique propre à la Pénicilline ? Il ne le semble pas.

Certains auteurs pensent que le myocarde n'aurait pas le temps de s'adapter à un endocarde brusquement guéri; d'autres auteurs (Bloomfield en particulier) ont observé des thromboses coronariennes qui ne s'étaient manifestées que par l'asystolie irréductible; quoiqu'il en soit, l'insuffisance cardiaque ne faisait pas partie autrefois du tableau de l'endocardite maligne; elle y était extrêmement rare.

Cette insuffisance cardiaque peut se présenter, soit sous la forme d'une asystolie totale avec hépatomégalie. œdèmes, anasarque, soit sous la forme d'incidents passagers : tachyarythmie, etc... ; elle cède d'ailleurs, en générale, à l'administration d'Ouabaïne.

Thromboses veineuses fréquentes dans les perfusions de doses massives de Pénicilline par voie intraveineuse; elles paraissent être une des indications de l'emploi de l'Héparine à titre préventif.

Il suffit d'ailleurs de peu d'héparine, entraînant peu de troubles dans le temps de coagulation : 100 milligrammes par jour, ajoutés au liquide de perfusion, suffisent.

De brusques clochers thermiques à 40° avec frissons, lipothymies, peuvent se produire; dans certains cas, leur apparition est brusque après le début de la perfusion, et ils peuvent revêtir des aspects impressionnants et se répéter au cours du traitement.

Cependant, sauf dans les cas d'accès excessivement

graves, on ne doit pas interrompre le traitement; dans certains cas il y a lieu de surseoir temporairement.

Il semble que dans ces phénomènes il faille faire intervenir le rôle de l'allergie protéinique (nature protéidique de la Pénicilline).

Il y a aussi une complication fréquente chez les malades traitées par la Pénicilline : *c'est l'oblitération vasculaire* (plus fréquente chez les malades traitées que chez les autres) se manifestant par de l'Angor, des infarctus viscéraux, des hémiplégies transitoires ou définitives.

Effets du traitement Penicilline et résultats sur les différentes formes cliniques :

A. — **Formes avec complications viscérales**

Restent toujours graves dans tous les cas; bien souvent c'est la déficience viscérale qui règlera le pronostic, plutôt que l'infection proprement dite.

Forme avec insuffisance cardiaque :

Elle est fréquente dans le cours du traitement, surtout avec de fortes doses de Pénicilline; il sera donc nécessaire de surveiller très attentivement les malades et de rechercher la tachycardie, les extrasystoles, les algies précordiales. L'Electrocardiogramme semble être ici de peu d'utilité : d'après MAINGUET, en effet, on n'observe pas de modification des tracés.

Ce fléchissement cardiaque peut s'observer après guérison, même longtemps après la cessation du traitement; il semble être pour une bonne part dans le décès de la malade de notre observation N° 2.

Forme rénale :

Elle est particulièrement sévère; malgré la fonction antiinfectieuse de la Pénicilline il faut tenir compte de la valeur fonctionnelle des reins.

B. — **Formes à type fébrile particulier**

1°) On peut observer une forme à température oscillante avec des écarts de 2 à 3° par jour; la température nocturne s'élève, accompagnée de sueurs abondantes. Cette forme serait assez rebelle au traitement.

2°) Il existe une forme évoluant par poussées fébriles massives et brèves sur un fond de température normale; au début, le traitement agit très bien sur les poussées, mais petit à petit son action s'atténue; il semble qu'il s'agisse d'une pénicillo-résistance, et un traitement à doses massives par perfusion intraveineuse continue, et injections intramusculaires discontinues, peut seul donner de bons résultats.

Dans toutes les formes que nous venons d'étudier, nous avons vu que la Pénicilline donnait, en général, des résultats se traduisant par des améliorations d'allure presque spectaculaire; il nous a paru utile de mettre à part une forme particulièrement redoutable d'endocardite maligne que nous allons maintenant étudier.

Forme à Hémoculture négative et forme primitive :

Malgré le traitement pénicillinique le plus intensif et le mieux conduit, la moitié des malades atteints d'endocardite maligne avec hémoculture négative succombent par suite de l'évolution progressive de l'insuffisance cardiaque.

La Pénicilline ne fait que dissiper le syndrome infectieux, mais la fièvre ne tombe jamais à la normale, il persiste toujours une petite fébricule.

La forme primitive d'endocardite maligne paraît encore plus grave. D'après Donzelot, Kaufmann et Escalle, sur 10 cas observés, 9 moururent, et la guérison du dixième fut bien précaire au point de vue cardiologique.

Cette forme primitive possède, au maximum, deux caractères qui en font sa gravité : la tendance locale aux ulcérations valvulaires et aux lésions profondes du myocarde; la tendance générale des germes à végéter dans le parenchyme avec production de lésions viscérales diffuses, en particulier myocardiques et rénales. Cette forme présente, en général, une hémoculture négative et une forte globuline gamma.

Voici ce que conseillent pour son traitement les auteurs cités un peu plus haut :

1°) Atteindre des doses très élevées de Pénicilline.

2°) Tenter d'utiliser d'autre part un traitement physiopathologique capable d'agir sur le syndrome humoral et, en dernière analyse, sur la réaction antigène, anticorps.

Dans cet ordre d'idées, les auteurs conseillent l'emploi de l'Héparine, son action semblant cliniquement utile, son rôle biologique étant certainement plus complexe qu'on ne pourrait le supposer : rôle sur l'équilibre protidique du sang.

Précocité du traitement :

Il ne semble pas qu'il y ait une correspondance directe entre la précocité du traitement et la facilité de celui-ci, et c'est bien plutôt dans l'évolution des symptômes qu'il faudra chercher les éléments du pronostic.

Effet du traitement sur la courbe de température :

Dans un telle affection il faut, nous l'avons vu, suivre d'une façon très précise la courbe de température, qui nous apporte des renseignements d'une extrême importance, constituant le guide du traitement.

Avant le début du traitement, la courbe présente en

général le caractère ondulant, type bien connu dans la maladie d'Osler.

Dès le début du traitement, se produit, la plupart du temps, une défervescence, puis survient *une recrudescence fébrile* soit isolée, soit suivie, dans les cas moins heureux, d'autres oscillations : c'est ce que certains auteurs ont décrit sous le nom de « *phase fébrile intermédiaire* ».

La recrudescence fébrile peut, soit prendre le caractère d'oscillations thermiques de grande amplitude liées en partie à l'abaissement de la température minima, soit être formée d'un seul clocher fébrile aigu ou à peine marqué, soit présenter une courbe en créneaux pendant quelques jours. Il semble bien que cette reprise fébrile soit un des points caractéristiques de l'affection; son importance aurait une valeur pronostique.

Dans les cas les plus favorables, en effet, après cette reprise fébrile, d'ordinaire peu accentuée, on assiste en général à l'évolution progressive vers la guérison.

Dans les autres cas, les plus fréquents d'ailleurs, on assiste à une série d'ondulations qui peuvent aller en diminuant ou, au contraire, en augmentant en durée et en intensité; le traitement semble alors inactif.

Dans les cas favorables, on peut observer une période d'hypothermie secondaire qui peut durer plus ou moins longtemps.

L'étude de cette phase intermédiaire présente donc un gros intérêt, elle objective en quelque sorte l'évolution de la maladie, qui n'a pas dit son dernier mot, et peut encore se signaler par une recrudescence de l'hématurie, un infarctus viscéral, etc...

Pendant le traitement, que devient l'Hémoculture ?

En général, dès la première semaine du traitement elle devient négative; puis fréquemment, si on prati-

que des hémocultures répétées, on en trouve quelques-unes de positives par éclipses, sans rapport avec la température; il se produit assez souvent, en effet, une véritable dissociation de la température et de l'hémoculture qui tend à faire penser que dans l'Endocardite maligne d'Osler la septicémie ne résume pas toute la maladie.

Si l'apyrexie totale est un excellent signe indiquant la fin de l'évolution, dans certains cas on observe une subfébrilité qui ne doit pas être toujours considérée comme un facteur alarmant, soit que la Pénicilline intervienne comme un facteur pyrétogène, soit que les centres thermorégulateurs, habitués en quelque sorte à l'évolution thermique de la maladie d'Osler, ne récupèrent pas immédiatement leur pleine autonomie. Cependant, dans l'évolution même apyrétique, c'est-à-dire en apparence la plus favorable, il sera nécessaire de pratiquer fréquemment des hémocultures (surtout pendant le premier mois), car il semble que souvent la réapparition d'une hémoculture positive soit le premier signe de reprise de l'évolution morbide, avant même que la température ne se rallume.

Nous examinerons dans un chapitre d'ensemble le pronostic de la maladie d'Osler chez la femme enceinte, ainsi que quelques statistiques; il nous semble logique d'étudier maintenant les médications que l'on peut utiliser à titre complémentaire de la Pénicilline, pour en renforcer les effets.

EMPLOI DE L'HEPARINE DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE D'OSLER

L'Héparine entre dans le groupe des médications anticoagulantes; tous produits susceptibles d'empêcher la formation intravasculaire de caillots.

L'Héparine est un anticoagulant naturel existant dans les muscles et surtout dans le foie, où il fut découvert par Mac Lean en 1916 et par Howel qui lui donna son nom.

Son action comme anticoagulant serait due aux groupes sulfuriques, ce qui rapproche l'Héparine, d'ailleurs, des médications synthétiques employées dans le même but : tels le liquoïde, le Bleu de Chicago, etc... qui sont des acides polysulfoniques.

L'Héparine agirait en empêchant la transformation de la prothombine en thrombine ou thrombogène : elle augmente ainsi le temps de coagulation.

Il semble que si l'Héparine empêche la formation des caillots, elle n'empêche pas le développement de l'endothélite.

Son utilisation paraît inutile dans la majorité des cas; cependant elle semble présenter deux grandes indications :

1°) Dans les cas où l'on a été obligé de recourir à des doses énormes de Pénicilline par perfusion intraveineuse, l'Héparine évite la thrombose veineuse qui obligerait à interrompre le traitement.

Pour que ce résultat soit obtenu, il suffit d'ailleurs de doses légères (100 milligrammes par 24 h. ajoutés au liquide de perfusion) qui sont sans inconvénients et sans risques.

2°) Une autre indication très importante concerne les formes à hémocultures négatives.

Comment agit ici l'Héparine ? Certainement par un phénomène très complexe; elle favoriserait l'effet de la Pénicilline dans cette forme, où les germes absents dans le sang sont en quelque sorte retranchés profondément dans le parenchyme.

Les doses semblent ici devoir atteindre 200 à 300 milligrammes par 24 heures (1 milligramme

correspond à 100 unités) ; l'action encore assez mystérieuse de l'Héparine paraît ici cliniquement efficace.

L'Héparine, en dehors de son action anticoagulante, interviendrait peut-être par une action générale sur l'équilibre protidique du sang, d'où son utilisation dans toutes les affections où cet équilibre est fortement perturbé.

L'Héparine peut être à l'origine d'accidents; son utilisation doit être, par conséquent, suivie de très près; il faudra pratiquer des mesures régulières du temps de coagulation, mesurer le taux de la prothrombine, le temps de thrombine et le temps de Quick.

L'Héparine ne détermine pas d'hémorragies chez le sujet sain, mais ici nous sommes en présence d'un organisme gravement atteint et il faudra toujours agir prudemment. Le taux de prothrombine sera pour nous une mesure de sécurité, de même que le temps de thrombine : le plasma normal coagule entre 30 et 40 secondes; il faudra toujours que ce temps de coagulation ne dépasse pas 5 minutes.

Si, malgré notre surveillance, des accidents hémorragiques se produisaient, il faudrait, pour lutter, pratiquer des transfusions de sang frais, des injections de Thrombase, des injections de sulfate de salmine ou de protamine; on peut utiliser la vitamine K, bien que son action ne soit pas ici spécifique.

MEDICAMENTS AYANT POUR EFFET DE BLOQUER LA FUITE DE LA PENICILLINE EN DEHORS DE L'ORGANISME

L'élimination de la Pénicilline se fait principalement par les urines chez l'homme, six heures après une injection intraveineuse.

D'où l'idée, pour augmenter la concentration sanguine, de diminuer cette fuite rénale; plusieurs drogues peuvent réaliser cette diminution de l'excrétion rénale :

— *L'acide benzoïque* : On fait absorber à la malade toutes les quatre heures 2 gr. 5 d'acide benzoïque.

— *La Caronamide* ou 4 Carboxyphénylmétanesulfonamilide, est une poudre blanche cristalline, soluble surtout dans les carbonates alcalins. De nombreuses recherches ont été faites ces temps derniers sur son mode d'action. Elle paraît agir en se combinant avec une enzyme qui serait responsable de l'excrétion tubulaire de la Pénicilline; elle permettrait, en pratique, de doubler ou même de tripler le taux de Pénicillinémie pour une dose fixe de Pénicilline. L'effet semble s'accentuer à mesure que le traitement se prolonge.

La Caronamide s'administre en comprimés de 50 centigrammes à raison de 4 comprimés toutes les quatre heures.

Elle est en général bien supportée; cependant, dans quelques cas, elle peut entraîner des nausées, des vomissements, de la diarrhée. Un auteur américain aurait observé un cas mortel chez un enfant, mais ceci n'est pas confirmé.

SULFAMIDOTHERAPIE

Dès l'avénement des sulfamides, celles-ci furent utilisées dans le traitement de la maladie d'Osler, mais les résultats furent en général décevants; dans la littérature médicale, on arrive en effet facilement à compter

les publications relatant de guérisons par les sulfamides seules ou associées à l'Héparine.

De là faut-il conclure qu'il ne faut jamais y avoir recours; nous ne le pensons pas; mais cependant leur emploi ne peut être conçu actuellement que comme un complément dans la lutte antiinfectieuse. Nous ne rappelerons pas les nombreux accidents dont est responsable fréquemment une sulfamidothérapie à doses importantes et prolongées assez longtemps. Disons cependant qu'il sera nécessaire de suivre avec une grande attention les numérations et les formules sanguines que l'on devra pratiquer très souvent pendant le traitement.

Dans les formes à germes gram positif, les sulfamides pourront être utilisées comme complément du traitement pénicilliné. Dans les formes où l'hémoculture mettra en évidence un germe gram négatif, les sulfamides semblent bien agir et permettront, associées à la Streptomycine, de juguler une infection due à un germe fortement penicillorésistant.

Quelle variétés de sulfamides utiliser ?

On a utilisé avec des résultats à peu près identiques la Sulfapyridine et la Sulfadiazine.

Les doses, selon les auteurs, s'échelonnent entre 4 et 10 grammes par jour réparties en doses fractionnées.

D'après Saul R. Kelson (*J. A. M. A.* 1939, pages 1700 et suivantes) des doses de 4 à 6 grammes de Sulfapyridine impliqueraient un taux sanguin de 5 milligrammes par 100 cm^3 ou davantage. L'administration est faite par voie buccale.

Combien de temps faut-il continuer ce traitement ?

La clinique, les résultats obtenus, les menaces d'accidents nous guideront; il semble cependant qu'on ne doive pas en général le prolonger au-delà de quatre semaines.

BACTERIOPHAGE SPECIFIQUE

Sur ce chapitre du traitement de l'Endocardite maligne lente, les travaux sont peu abondants et assez discordants; nous voudrions cependant, pour montrer l'intérêt que l'on doit attacher à cette méthode, rapporter une publications de nos Maîtres de l'Ecole Toulousaine, bien que celle-ci sorte un peu du cadre de notre exposé, puisqu'elle concerne un homme atteint d'Endocardite d'Osler. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris* (MM. Riser, Dardenne, M^me^ Enjalbert et Pigassou). Séance du 28 janvier 1949.

Il s'agit d'un malade de 26 ans, hospitalisé en février 1947 pour maladie d'Osler, dont le début clinique remontait au début de l'année 1946.

En décembre 1946, le malade présenta une hémiplégie gauche avec aphasie (le sujet est droitier et il y a tout lieu de penser à une double embolie simultanée).

L'Hémoculture se révèle positive le 12 février 1947. Les germes isolés sont gram positif, identifiés comme étant des entérocoques.

L'Hémoculture est à nouveau positive huit jours après; elle identifie un entérocoque à pénicillorésistance très élevée; il fallait 4 U. O. par centimètre cube pour inhiber sa croissance.

Le traitement fut commencé par l'association Pénicilline-sulfamides. On débuta par 600.000 U. O. de Pénicilline par jour, pour monter à 1.600.000 dès que l'on eut connaissance de la résistance du germe; on administra 10 gr. de sulfaméthyldiazine par jour.

On fit au total 80 grammes de sulfaméthyldiazine et 36.000.000 d'U. O. de Pénicilline en un mois.

La concentration de Pénicilline était de 0,50 U. O. trois heures après l'injection intramusculaire de 200.000 unités O.

La température baissa d'abord pendant cinq jours aux environs de 37°, puis se mit à osciller entre 37° et 38°2.

L'état général s'améliora; cependant trois hémocultures pratiquées le dixième, le dix-septième et le vingt-deuxième jours furent positives : à entérocoque identique la pénicillosensibilité ne varia pas.

La rareté, à cette époque, de la Streptomycine empêcha son utilisation.

On eut alors recours au Bactériophage.

Le Docteur WAHL, de l'Institut Pasteur, prépara le Bactériophage spécifique à 1.2×10^{10} par cc.; préparé sur hydrolysat de caséine.

Le 21 mars on arrêta la Pénicilline; la température fit alors de grandes oscillations entre 37°5 et 39°, avec des clochers à 40°; il se manifesta une véritable efflorescence de signes périphériques de la maladie d'OSLER : pétéchies, images d'endothélite rétinienne; trois crises comitiales. Le 28 avril on assista à une nouvelle crise comitiale avec syndrome méningé intense et hyperthermie.

Le malade était dans un état excessivement grave. Le 2 mai on pratiqua la première injection de Bactériophage et, chaque jour, pendant cinq jours, on fit 1 cc. par voie intraveineuse et 1 cc. par voie sous-cutanée de la préparation.

Le premier jour, la température était à 40°6; le troisième jour elle était descendue à 37° et le syndrome méningé avait disparu. On pratiqua une hémoculture le cinquième jour. L'entérocoque isolé poussa moins bien, mais sa pénicillorésistance n'avait pas changé.

Après arrêt du Bactériophage on reprit la Pénicilline à raison de 200.000 U. O. par jour pendant quinze jours.

Après trois jours d'hypothermie à 36° après la fin du

traitement par le Bactériophage, la température se stabilisa à 37° et le malade resta apyrétique pendant vingt-deux jours.

L'état général s'améliora et une hémoculture pratiquée six jours après l'arrêt du traitement par le Bactériophage resta stérile; cependant on constata l'apparition de quelques rares taches echymotiques à la pulpe des doigts, et un infarctus splénique sans élévation de température.

Après vingt-deux jours d'apyrexie, la température se remit à osciller entre 37° et 39°.

L'hémoculture laissa à nouveau pousser un entérocoque pénicillorésistant. Le malade se cachectisa et mourut en hyperthermie.

La résistance du germe était, dans ce cas, 200 fois plus forte que celle de l'étalon Oxford.

L'action du Bactériophage spécifique a été, dans cette observation, spectaculaire. Il n'y a pas eu de choc et, en 24 heures de traitement, on avait obtenu une apyrexie totale qui se maintint trois semaines. Cependant, l'action du Bactériophage fut incomplète; et, malgré l'opinion classique qui dit que des antiphages se développent dans l'organisme en cinq à six jours et inhibent le bactériophage, il aurait peut-être été utile de continuer plus longtemps cette thérapeutique.

D'ailleurs, Mac Neal, Blevin et Ponisterer ont obtenu la guérison d'une endocardite à entérocoque par le Bactériophage, poursuivi presque sans interruption pendant cinq mois à des doses considérables, qui arrivaient peut-être à surmonter le pouvoir antiphage; en fin de traitement, ils ont associé la Pénicilline.

Dans l'observation que nous avons parcourue succintement, il est intéressant de constater l'action indiscutable du Bactériophage sur l'entérocoque hautement résistant à la Pénicilline.

Il semble donc que l'association du Bactériophage

aux antibiotiques actuellement à notre disposition puisse donner de bons résultats.

TRAITEMENT DE L'ENDOCARDITE MALIGNE LENTE PAR LA STREPTOMYCINE

Il semblait qu'avec l'emploi de la Pénicilline la question du traitement de l'endocardite maligne était définitivement résolue. En réalité, on s'aperçut bien vite des failles que présentait le traitement et des échecs que l'on enregistrait parfois.

Dès que la Streptomycine put être utilisée, on l'essaya dans le traitement de la maladie d'Osler avec des résultats divers; dans l'ensemble, ces résultats furent peu satisfaisants; il faut cependant noter que ce fut dans les cas désespérés où la Pénicilline avait échoué que l'on eut recours à la Streptomycine.

La Streptomycine paraît avoir quelques indications assez particulières :

— La première résulte de l'échec du traitement par les autres antibiotiques, surtout dans les cas où l'on se trouve en présence d'un germe à pénicillino-résistance élevée.

— Une deuxième indication est donnée par l'hémoculture lorsqu'elle met en évidence des germes gram négatifs; nous connaissons, en effet, l'action importante de la Streptomycine sur ces sortes d'organismes.

Avant d'étudier la pratique du traitement par la Streptomycine, dont nous n'avons pas d'expérience personnelle, il nous paraît intéressant de rapporter succintement l'observation d'une femme enceinte qui fut traitée par la Pénicilline, puis par la Streptomycine :

(Observation extraite du *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. Séance du 7 novembre 1947, par B. Muller, A. Bayou et L. Errard).

Cette malade présente en effet trois hémocultures positives alors qu'un traitement à la Pénicilline était pratiqué; par contre, l'hémoculture devint négative au bout de deux jours de traitement par la Streptomycine. Sans insister sur les antécédents, rappelons qu'il s'agissait d'une femme de 25 ans, dont les premiers signes de la maladie remontaient au début de 1947, coïncidant avec le début d'une grossesse (dernières règles le 28 janvier).

En fin juillet, la malade présenta une petite hémoptysie. Un traitement à la Pénicilline fut institué; on fit 800.000 U. O. par jour; n'obtenant pas de résultat, on augmenta progressivement la dose jusqu'à atteindre 2.000.000.

Le 25 août on commença le traitement par la Streptomycine à la dose de 2.000.000 d'unités par jour, répartie en huit injections pratiquées toutes les trois heures. On continua en même temps la Pénicilline à la dose de 1.600.000 U. O. par jour. La température baissa et l'hémoculture devint négative le 27 août.

Cependant l'état général ne s'améliora pas, la défaillance cardiaque s'accentua.

Le 30 août la température remonte à 38°-38°5.

Le 31 se produit l'accouchement prématuré d'une fille qui vit 24 heures.

La malade est décédée le 2 septembre au matin après avoir reçu :

— 36.000.000 U. O. de Pénicilline du 8 au 30 août.

— 15.000.000 d'unités de Streptomycine du 25 août au 1er septembre.

Dans ce cas il semble bien qu'il y ait eu confirmation de la pénicillino-résistance *in vitro* du germe, par le résultat décevant du traitement.

L'auteur pense que si la malade avait été soignée aux premiers mois de la grossesse, la question de l'avortement thérapeutique se serait posée impérieusement.

La tolérance à la Streptomycine a été bonne.

L'action de la Streptomycine paraît indiscutable sur la température et sur l'hémoculture.

Conduite du traitement par la Streptomycine :

Voyons tout d'abord quelles doses il est nécessaire d'employer :

Dans l'observation précédente, les auteurs utilisèrent des doses de 2.000.000 d'unités.

En parcourant la littérature médicale américaine, on constate que dans l'ensemble, selon les auteurs, les doses journalières varient entre 500.000 et 2.000.000 d'unités, suivant la gravité de l'affection et la sensibilité du germe à la Streptomycine.

Dans trois cas rapportés dans le *Journal of American Medical Association* du 21 septembre 1946, page 124, la dose utilisée fut de 500.000 unités par jour; elle permit d'obtenir des taux de Streptomycine variant de 3 à 12 unités par centimètre cube dans le sérum sanguin.

D'autres auteurs ont employé des doses de 3.000.000 d'unités par jour et plus.

Il semble, en réalité, qu'il faille commencer par une dose assez forte : 1.500.000 à 2.000.000 par exemple, et adapter la dose journalière secondairement avec l'aide de la clinique et du laboratoire.

Voie d'introduction : C'est la voie intramusculaire qui est utilisée. Les Américains emploient volontiers la perfusion intramusculaire continue; en France, on s'adresse plutôt à la voie intramusculaire discontinue. Dans ce cas, d'ailleurs, il semble qu'il faille répartir la dose par injections pratiquées toutes les trois ou quatre heures de jour et de nuit.

Durée du traitement : Dans certaines publications, on constate de bons résultats après une dizaine de jours de traitement.

Dans les cas favorables, il semble qu'il faille prolonger le traitement d'une semaine environ après le retour à une température normale et avoir pratiqué plusieurs hémocultures demeurées stériles.

Mais le traitement par la Streptomycine n'est pas sans inconvénients; nous ne reprendrons pas ici en détail la liste des accidents et incidents que l'on a pu constater à l'occasion de son utilisation. Notons que l'on constate fréquemment des maux de tête, une diaphorèse importante, des douleurs vives aux points d'injections, de la leucocytose, mais, en général, ces malaises s'éteignent rapidement après l'arrêt du traitement.

Quels résultats peut-on escompter de la Streptomycine ?

Il existe ici de grandes divergences entre les résultats obtenus par les auteurs étrangers (Américains en particulier) et les auteurs français. En France, on constate peu de cas de succès par la Streptomycine; cependant, on doit toujours l'employer après un échec par la Pénicilline; elle permet de conserver une lueur d'espoir.

La Streptomycine doit-elle être employée seule ou en associations ?

Il semble bien que les résultats obtenus soient meilleurs quand on utilise la Streptomycine en association.

Dans les formes où l'hémoculture isole un germe gram positif, même si la pénicillino-résistance est importante, on associera la Pénicilline en usant de doses massives.

Dans les formes où le germe isolé est gram négatif, les sulfamides seront souvent d'un apport intéressant dans la lutte anti-infectieuse.

TRAITEMENT OBSTETRICAL SUSCEPTIBLE D'ETRE PRATIQUE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES ATTEINTES DE LA MALADIE D'OSLER

Si les auteurs ne sont pas d'accord pour affirmer que l'état puerpéral soit une cause favorisante pour l'apparition d'une maladie d'Osler chez une ancienne cardiaque, il semble que, par contre, l'unité soit faite pour affirmer que l'état de grossesse est un facteur aggravant de l'évolution de l'Endocardite maligne lente.

D'après la statistique de Gilchrist et Murray, il semble que les femmes se trouvant dans ce cas peuvent mettre au monde un à deux enfants sans abréger notablement leur vie, mais que les grossesses répétées tendent à raccourcir la durée de la vie des femmes souffrant d'Endocardite, en augmentant chez elles le risque de mort par défaillance cardiaque.

Ces quelques idées générales pourront guider notre thérapeutique obstétricale.

Un point important semble dominer la question du traitement obstétrical : *l'anesthésie.*

Anesthésie :

Nous sommes en présence de femmes enceintes qui sont des cardiaques ; il faut, par conséquent, donner de l'oxygène d'une façon suffisante pour compenser les troubles cardio-vasculaires dus à la maladie.

Donner du glucose, soit par la bouche, soit sous forme de sérum glucosé par voie intraveineuse.

Il faudra aussi maintenir l'équilibre des fluides.

On devra éviter la peur, la douleur, les efforts expulsifs. Les drogues utilisées ne devront pas être toxiques pour l'enfant.

Un traitement tonicardiaque et le repos feront partie du temps préopératoire.

La position de la malade pendant l'intervention jouera un rôle important : il faut proscrire la position de Trendelembourg et la position genu-pectorale. Il sera préférable de mettre la femme en position demi-assise, comme dans toutes les maladies pulmonaires et cardiaques.

Il faudra éviter à tout prix les hémorragies, le choc opératoire et l'asphyxie.

Quelle anesthésie employer ?

Quand cela sera possible, on aura de bons résultats avec une anesthésie loco-régionale.

Dans le cas où celle-ci serait insuffisante il faudra recourir à l'anesthésie générale.

Le *Chloroforme* est à proscrire; il est dangereux pour le muscle cardiaque même chez un sujet normal; à plus forte raison dans le cas qui nous occupe.

Le *Protoxyde d'azote* doit être rejeté à cause de l'anoxie qu'il entraîne.

Le *Cyclopropane* est contre-indiqué dans les maladies de cœur (WIRTH). En cas d'arythmie, il y a contre-indication absolue à l'employer, ainsi que dans les cas où l'on constate une tension artérielle instable.

On peut utiliser l'*Ethylène* en l'associant à l'oxygène.

Il semble qu'il faille préférer comme anesthésique l'*Ether* associé à l'oxygène.

L'association de *Pentothal* de *Curare* et d'oxygène a donné de bons résultats entre les mains de certains auteurs.

L'*analgésie épidurale* continue paraît être la méthode de choix chaque fois que son utilisation sera possible.

Insistons sur le fait qu'il faudra administrer de l'oxygène, soit avec un appareil en circuit fermé sans pression positive, soit avec un catheter nasal, surtout quand on administre l'éther en goutte à goutte, ou pendant une analgésie épidurale continue.

Lorsque, ce qui est quelquefois le cas, la malade présente un début de décompensation cardiaque, il y aura grand avantage à utiliser la tente à oxygène.

Il faut, de toute façon, surveiller d'une façon absolue la tension artérielle, le pouls, la respiration, qui devront être inscrites toutes les 10 minutes sur la feuille d'anesthésie.

Ces malades doivent par conséquent être l'objet d'une surveillance attentive de tous les instants. On devra faire appel à un anesthésiste compétent. L'opération devra être pratiquée en milieu chirurgical, où l'on aura sous la main tout ce qui pourra être nécessaire.

L'avortement thérapeutique :

Ces indications et contre-indications doivent être soigneusement pesées; il ne peut être envisagé qu'avant la période de viabilité du fœtus, et lorsque l'on a bien l'impression que, quoi que l'on fasse, médicalement. la grossesse ne pourra arriver à terme avec chances de vie pour l'enfant.

Nous laisserons volontairement de côté le point de vue religieux de cette question d'avortement thérapeutique en ne nous occupant que du point de vue médical pur.

Avant de se décider à pratiquer un avortement thérapeutique, l'accoucheur devra, de toute façon, prendre l'avis d'un cardiologue averti, qui établira un bilan complet du système cardiovasculaire, avec examen électrocardographique.

Quelle méthode employer ? La moins traumatisante :

— Les méthodes par voie basse semblent actuellement être en recul — pour ce cas particulier, au moins. On peut cependant les utiliser dans les deux premiers mois de la grossesse sous couvert d'une asepsie et d'une technique rigoureuses ; mais souvent le déclenchement de l'avortement est long à se produire; les hémorragies sont importantes, répétées, venant aggraver l'anémie chronique causée par la maladie d'Osler.

— La méthode par voie abdominale semble être préférée actuellement. Dans l'observation N° 2, il fut pratiqué une petite césarienne corporéale. Cette méthode présente un grand avantage : elle permet la résection des trompes en conservant les ovaires, entraînant ainsi la stérilisation sans trop de répercussion sur l'aspect morphologique et le psychisme de la femme.

Un fait domine cette question : en aucun cas, l'avortement thérapeutique ne doit constituer un acte dangereux; mieux vaut s'abstenir si l'on pense que les bénéfices que l'on en retirera ne seront pas importants.

L'accouchement :

Après le septième mois de la grossesse, le traitement obstétrical sera envisagé différemment, suivant que l'enfant sera vivant ou non. Dans certains cas il faudra pratiquer une *césarienne;* dans d'autres, au contraire, l'accouchement pourra se faire par les voies naturelles. De toute façon, il faut se rappeler que nous

sommes en présence d'une cardiaque qui, pour la moindre chose, peut faire un accident aigu d'insuffisance cardiaque : par conséquent, nous lui éviterons le surcroît de travail et les douleurs de l'expulsion en pratiquant, dès que la tête sera engagée, une *application de forceps*. Dans le cas où le col à ce moment ne serait pas entièrement dilaté, il faudrait pratiquer une incision.

Dans le cas d'enfant mort, bien souvent il n'y aura pas lieu de se presser; on peut en effet constater — ce qui d'ailleurs se voit fréquemment au cours des intoxications gravidiques — une amélioration de l'état général et une augmentation de l'efficacité du traitement médical; on pourra alors attendre l'expulsion spontanée.

La conduite obstétricale devra tenir compte évidemment de la perméabilité du bassin de la femme et des dimensions fœtales; une dystocie osseuse, même légère, modifierait la conduite à tenir; chez une femme atteinte d'endocardite d'Osler, on ne peut envisager de pratiquer une *épreuve de travail:* il faut passer par voie haute.

CONDUITE A TENIR DANS QUELQUES CAS PARTICULIERS

1°) *Dans les premier smois de la grossesse, avant la période de viabilité du fœtus :*

Faut-il, à tout prix, pratiquer un avortement thérapeutique ?

Dans l'observation rappelée au chapitre du traitement par la Streptomycine, B. Muller, A. Bayou et L. Errard, tirant quelques déductions de l'échec du traitement médical, pensent que si la femme avait été examinée pendant les premiers mois de la grossesse, l'indication d'un avortement thérapeutique se serait posée impérieusement.

Catherine Dobson rapportait, en 1945, un cas heureux de traitement par la Pénicilline d'une femme enceinte; cependant on avait jugé prudent de pratiquer un avortement thérapeutique.

Il faut se souvenir que les enfants nés de femmes atteintes d'endocardite maligne lente ne sont pas forcéments des déchets, et que, bien que souvent prématurés, ils arrivent à s'élever (tel est le cas de l'observation N° 1).

Il faut aussi reconnaître que, bien souvent, l'avortement thérapeutique, s'il tue le fœtus qui peut-être aurait pu arriver à la période de viabilité, n'intervient pas toujours favorablement sur l'état de santé de la mère, comme on aurait pu le croire à priori.

Nous pensons qu'il faut tout d'abord faire un bilan viscéral et cardiovasculaire complet et instituer un traitement médical bien conduit, associant aux antibiotiques les tonicardiaques, dans le cas où un début d'insuffisance cardiaque apparaîtrait.

Ce n'est que devant l'échec du traitement médical que nous envisagerons de pratiquer un avortement thérapeutique, en continuant évidemment le traitement médical après l'intervention. En agissant ainsi, il semble que l'on ménage au maximum les intérêts de la mère et de l'enfant.

2°) *Après le septième mois de la grossesse avec un enfant vivant :*

Nous devons ici, de toute façon, pratiquer une thérapeutique médicale, et essayer ainsi de gagner du temps et de se rapprocher de la sorte le plus près possible du terme. Les tonicardiaques devront être administrés dès l'apparition du moindre fléchissement du cœur; le repos absolu sera prescrit pour éviter toute

cause d'insuffisance cardiaque brutale; des extraits de foie seront administrés; dans les cas d'anémie importante, on pourra pratiquer quelques *transfusions sanguines* avec une technique rigoureuse, du sang isogroupe, après vérification du facteur Rhésus, pour éviter tout phénomène de choc ou de sensibilisation risquant de rendre les transfusions ultérieures dangereuses.

Fréquemment, le traitement médical ainsi conduit permettra à la femme d'arriver aux premières douleurs de l'accouchement. Il faudra alors administrer tonicardiaques, sédatifs, analgésiques, pour lui éviter des souffrances qui pourraient être le point de départ de réflexes inhibiteurs cardiaques.

Dès que l'engagement sera constaté, on pratiquera une application de forceps; dans le cas où le col serait incomplètement dilaté, il sera préférable de pratiquer une incision que de tenter une dilatation artificielle qui serait lente, incomplète et traumatisante, surtout s'il s'agit d'une primipare.

L'enfant extrait, il faudra surveiller la délivrance; les risques d'hémorragies sont augmentés par l'état de la femme, et toute perte de sang peut, sur un tel état d'anémie chronique, avoir un résultat désastreux. L'utilisation de vitamine K pourra rendre service, ainsi que l'emploi de posthypophyse lorsque la délivrance sera faite, et que l'on aura la certitude qu'elle est complète. Dans le cas contraire, une révision utérine serait nécessaire.

Dans d'autre cas, au contraire, l'état de la mère devient alarmant avant tout début de travail; l'enfant est vivant et l'on peut alors envisager le pire; tel le cas de la première observation; il faut alors intervenir pour essayer au moins de sauver l'enfant, s'il est encore temps.

L'état du col utérin, l'état du segment inférieur nous fixeront.

Si, comme dans notre observation, le toucher vaginal montre un col diminué de longueur, perméable, avec une calotte segmentaire bien formée, une tête descendue, on envisagera de passer par voie basse; le travail sera déclanché par rupture artificielle des membranes: on suivra l'évolution pour terminer par une application de forceps au moment opportun.

Dans d'autres cas, il sera impossible d'avoir recours à la voie basse, par exemple chez une primipare avec col fermé, ayant conservé toute sa longueur, avec un segment inférieur mal formé, avec une présentation haute, et parfois aussi un léger rétrécissement pelvien. Ici, il n'y a pas à hésiter; seule une *césarienne* permettra d'extraire l'enfant dans les meilleures conditions.

3°) *Reste à envisager le cas du fœtus mort in utéro :*

Comme nous l'avons déjà dit, la mort du fœtus entraîne souvent une amélioration de l'état général de la mère.

Du moment que le travail n'est pas commencé, que la poche des eaux est intacte, les risques d'infection n'existent pas; on pratiquera donc le traitement médical en attendant le déclanchement du travail, et ce n'est qu'exceptionnellement que l'on sera amené à évacuer l'utérus par intervention. Quand le travail débutera, on le hâtera, lorsque la dilation sera complète; si le fœtus n'est pas expulsé on pourra pratiquer l'extraction manuelle.

Il faudra dans tous les cas suivre de très près ces femmes après toute intervention, prendre attentivement la tension artérielle plusieurs fois par jour, suivre l'état du cœur et lutter énergiquement contre la défaillance cardiaque possible.

AVENIR DES ENFANTS NÉS DES FEMMES ATTEINTES DE LA MALADIE D'OSLER

Dans son livre sur « les maladies des femmes enceintes », le Professeur H. VIGNES, en 1935, rapportait le cas d'enfants nés vivants et ayant pu être élevés; il semble donc qu'à l'époque, où il n'existait pas de traitement efficient de la maladie d'OSLER, l'avenir des enfants, une fois arrivés à la période de viabilité, fût bien moins sombre que celui de la mère.

Cependant, même avec un traitement médical bien conduit et efficace, il arrive fréquemment que ces femmes accouchent avant terme et cette prématurition est évidemment un facteur obscurcissant pour l'avenir de l'enfant.

De diverses observations, il ressort bien que, même dans les cas où les signes infectieux n'ont pu être jugulés, l'enfant, s'il naît vivant, n'est pas forcément infecté. Dans un cas publié par MAC KAE, l'hémoculture pratiquée chez l'enfant fut négative; elle fut passagèrement positive dans un cas publié par KOBACKER et dans deux cas publiés par WALSER.

Il nous paraît intéressant de rappeler aussi une publication de Felsen concernant un enfant né vivant après un accouchement provoqué pour endocardite maligne avec embolies et septicémies à streptocoques viridans. Cet enfant était normal, avec des hémocultures stériles; les bactériolysines présentés dans le sérum de la mère pour le streptocoque viridans avaient été transmises à l'enfant sans aucune diminution de leur taux. Un extrait du placenta avait des propriétés bactéricides anti-viridans très marquées comparativement à des extraits d'autres placentas utilisés comme témoins.

La présence du streptocoque dans l'épithélium chorial et leur absence dans le fœtus prouvent bien la protection de la part des cellules recouvrant les villosités.

Ceci peut cependant nous amener à une conclusion : si le forceps est utile pour éviter à la mère les douleurs et les efforts de la période d'expulsion en abrégeant la durée du travail, il sera un moyen de protection contre la possibilité de franchissement de la barrière placentaire par les microbes, à un moment où le placenta commencera à se transformer et pourrait perdre son rôle de protection pour l'enfant.

Dans l'observation américaine rapportée par Catherine Dobson. le fœtus était *stérile* à la sortie de l'utérus; les ensemencements du sang du cordon et du foie n'avaient pas révélé la présence de streptocoque; cependant ceci ne doit pas nous étonner, étant donné qu'à cette période l'hémoculture de la mère était négative.

La Pénicilline franchit la barrière placentaire et son taux est le même dans le sang du fœtus et dans celui de la mère.

Le Profeseur Harvier rapporte l'observation d'un enfant du sexe féminin, pesant 3 kilos 160, qui se développa d'abord normalement, puis qui présenta vers

le vingt-huitième jour un syndrome de dénutrition. Le Professeur LELONG diagnostiqua un « état toxique par infection parentérale, otite catarrhale ». La guérison fut obtenue par les sulfamides, l'oxygénothérapie continue et l'alimentation au lait de femme. Le Professeur LELONG ajoute d'ailleurs : « Cet enfant était normal à la naissance et à aucun moment n'a présenté une inaptitude à vivre. »

L'enfant s'est ensuite élevé normalement, et rien dans les examens pratiqués n'a pu faire rapprocher ces troubles de l'affection maternelle; il ne s'agit probablement que d'une simple coïncidence.

Une malade du Professeur DONZELOT a accouché à terme, semble-t-il (d'après la date des dernières règles) d'une fille vivante pesant 2 kilos 360, mesurant 45 centimètres. L'enfant s'est élevée parfaitement.

Dans une observation du Service du Professeur LACOMME, l'enfant, un garçon de 3 kilos 900, semble bien constitué, mais quelques jours après la naissance il présente des accidents toxi-infectieux graves qui entraînent rapidement la mort; les hémocultures pratiquées sont restées négatives. Malgré cela, on peut attirer l'attention sur un rapprochement possible entre les troubles du nouveau-né et la « guérison » toute récente de la mère de son endocardite d'OSLER.

Dans les cinq observations rapportées par MAINGUET, les enfants sont tous nés vivants, parfois avant terme.

Deux ont présenté des signes de toxi-infection, dont un est décédé au quinzième jour.

Dans notre observation N° 1, l'enfant, après avoir présenté quelques troubles gastro-intestinaux, s'éleva normalement.

Il semble bien, d'après les diverses observations que nous venons de parcourir, que dans l'ensemble il se dégage une note optimiste sur l'avenir de ces enfants;

cependant il faudra les surveiller; la couveuse artificielle sera indiquée chaque fois que l'on sera en présence de prématurés, et ces enfants, qui ne pourront être nourris par leur mère, bénéficieront largement, chaque fois que cela sera possible, d'une alimentation au lait de femme, pendant quelques jours au moins.

STATISTIQUES
DISCUSSION DES OBSERVATIONS

Les statistiques concernant les femmes enceintes atteintes de la maladie d'Osler sont peu nombreuses, l'affection étant assez rare pendant la grossesse. Cependant, Mainguet, dans sa thèse, rapporte cinq cas de guérisons par la Pénicilline; cinq cas où la grossesse avait été bien supportée, où l'on n'a pas eu à envisager l'utilité d'un avortement thérapeutique et où les accouchements ont été parfois pénibles, mais se sont toujours bien terminés.

Nous ne possédons que deux observations personnelles.

Dans l'observation N° 1, l'accouchement a été précipité, l'état de la mère faisant prévoir une issue fatale à très brève échéance; on essaya surtout de sauver l'enfant, pensant que de toute façon la mère ne résisterait pas à l'accouchement, même le plus simple qu'il soit, et serait d'ailleurs probablement décédée avant.

On a l'impression que l'interruption de la grossesse transforma rapidement l'état de la mère, que son organisme reprit vigueur et que dès lors le traitement devint plus efficace.

Il semble que la grossesse soit donc intervenue comme un facteur inhibant, en quelque sorte, l'action de la Pénicilline.

Le résultat obtenu fût bon : plus d'un an après l'accouchement, la mère et l'enfant étaient en vie et en bonne santé apparente.

Dans l'observation N° 2, les résultats furent bien moins bons. Le traitement par la Pénicilline ne donna pas de bons résultats et, devant cet échec et le mauvais état général de la femme, on pratiqua un avortement thérapeutique. Le traitement pénicilliné ne fut pas interrompu; on fit 80 millions d'unité Oxford à raison de 2 millions par jour; on réussit ainsi à négativer les hémocultures et à ramener la malade à une température normale.

Cependant, la malade ayant quitté l'hôpital, considérée comme guérie de son endocardite infectieuse, devait succomber quelque temps après des progrès de l'insuffisance cardiaque.

Donzelot, Kaufmann et Escalle rapportent 55 cas d'endocardites malignes lentes, comportant des malades des deux sexes. Le diagnostic était absolument certain. Les auteurs eurent 42 cas de guérison, une rechute, 6 malades dont la fièvre persistait et 6 décès. Ce qui fait un pourcentage de 76 % de guérisons, et ceci uniquement par le traitement pénicilliné.

Dans les cas où l'hémoculture était négative ou fugitive, les auteurs n'obtinrent que 5 guérisons sur 9 cas traités.

Dans une autre publication plus récente, les auteurs ayant traité dix cas de forme primitive d'endocardite maligne n'obtinrent qu'un succès et encore bien précaire, ce qui montre bien la gravité de cette forme.

Dans l'ensemble, les diverses statistiques que nous

avons pu recueillir arrivent à des pourcentages de 60 à 70 % de guérisons. Cependant, pour certains auteurs les résultats sont meilleurs : 70 % de succès pour Christie, 81,9 % pour Boehr, 75 à 80 % pour Briskier.

PRONOSTIC ET CONCLUSION

L'avénement de la Pénicilline, puis de la Streptomycine a entièrement modifié les rapports de la maladie d'Osler. Les résultats obtenus et publiés dans les différents coins du monde sont, dans leur ensemble, concordants, et montrent bien les grands progrès faits depuis ces quelques dernières années.

L. de Gennes et L. Cournot s'exprimaient ainsi en 1945 : « A notre sens, la maladie d'Osler ne doit plus être considérée comme une affection incurable. Sa guérison doit être inscrite à l'actif de la Pénicillinothérapie comme l'un de ses plus parfaits et de ses plus difficiles accomplissements. »

Et le Professeur Lemierre pouvait aussi affirmer : « L'endocardite semble en passe de devenir une maladie curable, mais il faut atteindre des doses considérables de Pénicilline. »

Cependant, actuellement, nous pouvons juger avec un plus grand recul et il semble bien que les résultats favorables soient définitifs et qu'il ne s'agisse pas, comme on aurait pu le soupçonner, de rémissions plus ou moins longues et non de guérisons.

Les rechutes semblent peu fréquentes et la Pénicilline semble être aussi active sur elles.

Souvent, d'ailleurs, il ne s'agit pas de rechutes; la malade guérie la première fois garde son ancienne lésion cardiaque et, à l'occasion d'un foyer infectieux, fera une nouvelle maladie d'Osler; d'où l'utilité du traitement prophylactique de la maladie d'Osler par une thérapeutique active de tous les foyers infectieux, par des soins méticuleux de la bouche et des dents et par l'utilisation des sulfamides et de la Pénicilline dès qu'un foyer local prend une certaine importance, afin d'éviter un ensemencement de l'endocarde lésé.

Nous avons tâché de rassembler tous les documents qu'il nous a été possible de trouver dans la littérature médicale pour essayer, malgré le nombre réduit de nos observations, et notre trop courte expérience personnelle, de voir clair dans un chapitre de la pathologie médico-obstétricale encore en évolution.

En toute objectivité, c'est sur une note optimiste que nous pensons pouvoir terminer cette brève étude sur la maladie d'Osler chez la femme enceinte.

Le Président de Thèse,
GUILHEM

Vu : *Le Doyen,*
LEFEBVRE

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 13 juin 1950
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

Abraham, Chain, Fletchner, Gardner, Heatley, Jemmings, Florst. — Nouvelles observations sur la Pénicilline. (Lancet 1941, t. I, p. 177).

Azerab (E.). — (Bull. Mém. Société Méd. des Hôp. de Paris, N° 29 et 31 1945 p. 377-378 (séance 9-11-45). Endocardite maligne traitée par la Pénicilline. Négativation de l'hémoculture. Mort par double hémiplégie successive.

Bloomfield (A.-L.) (R.-M.) Halpern. — La Pénicilline dans l'endocardite subaiguë. (Journal of American Médical Association Chicago (J.A.M.A.) 129, N° 172, 22-12-1945, p. 1135-1141.

Bloomfield (A.-L.), Kantz (L.-A.), Kurby (S.-M.). — The clinical use of Pénicillin. (J.A.M.A.) 4-3-1944, page 626.

Bloomfield (A.-L.), J. Clin investigation mai 1945-24-251. — Traitement de l'endocardite infectieuse subaigu par la Pénicilline.

Blotnik (R.). — Contribution à l'étude de l'endocardite d'Osler à entérocoques. (Thèse 478, 16-6-1949, Paris).

Boltanski et Ruaud. — Avortement au cours d'une cure de Pénicilline. (Société Méd. des Hôpitaux, 30-11-45, N° 32-35, page 427.

Brisquier (A.). — Le traitement de l'endocardite lente, dite maligne et son pronostic favorable dû à la Pénicilline. (Presse Médicale, 20-10-45, N° 42, pages 560-562).

Bucquoy. — Leçons sur les maladies du cœur. (Union Médicale, 1869, p. 114).

Chibrac (Louis). — L'analgésie épidurale continue en obstétrique. *Thèse* Toulouse 1949.

Collins (B.). — Endocardite bactérienne subaiguë traitée par la Pénicilline. (J.A.M.A. 1944, p. 233).

Christie. — Penicillin in subacute bactérial endocarditis. (Lancet, 16-3-1946, page 509.

Davis et Wortmann. — (Am. J. of Obst. and. gyn.), 5-5-47.

Dawson et Hobby. — The treatment of subacute bactérial endocarditis with Pénicillin. (J.A.M.A.) 1944, pages 611-622.

Dawson et Hunter. — Traitement de l'endocardite infectieuse subaiguë par la Pénicilline. (J.A.M.A.) 1945, pages 129-137. (Semaine des Hôpitaux), N° 23, 21-6-1945, page 646.

Dick. — Endocardite d'Osler. (J.A.M.A.), 5-9-47.

Dobson (K.) — (American J. of. Obst. and gyn. Saint-Louis). Février 1946, page 427.

Dolphin (A.) et Cruickslank (R.). — La pénicillothérapie dans l'endocardite bactérienne subaiguë. *British Médical Journal London,* 30-6-1945, pages 897-901.

Donzelot, Kauffmann et Escalle (J.). — Traitement par la Pénicilline à doses massives des endocardites malignes lentes. Congrès de la Pénicilline, 11 au 14-4-46 à l'hôpital Necker. Enfants malades. *Presse Médicale,* 20-7-46, N° 34.

Donzelot, Kauffmann et Escalle (J.). — Etude sur l'endocardite infectieuse subaiguë (maladie d'Osler), son traitement par la Pénicilline. (Semaine des Hôpitaux de Paris), N° 23, 21-6-1947, pages 1501-1525.

Donzelot, Kauffmann et Escalle. — Traitement de la maladie d'Osler par la Pénicilline. *Paris Médical,* 19-4-47.

Donzelot, Kauffmann et Escalle. — Le traitement des formes graves d'endocardite infectieuse subaiguë par la perfusion intraveineuse de Pénicilline, la Caronamide et l'Héparine. *Bul. Soc. Méd. Hôp.* 1949, 2, 466.

Doumer (E.-D.), Merlen (J.), Lorjaux (A.). — La Pénicilline dans le traitement des endocardites infectieuses. (Société Médicale des Hôpitaux du Nord), 26-10-45. *Presse Médicale,* 1946, p. 58.

Encyclopédie Médico-Chirurgicale Obstétrique, 5.044 A, p. 2.

Felsen (Joseph), Schuner (H.) et Osofsku. — Grossesse compliquée d'endocardite subaiguë. (J.A.M.A.), 22 mai 1937, page 1.733.

Flippin (H.-F). Mayok (R.), Murphy (F.-D.) Wolferth (Ch.-C.). Pénicilline dans le traitement de l'endocardite infectieuse subaiguë. (J.A.M.A.), 24-11-1945, page 841.

Gennes (de). — Guérison apparente de deux cas d'endocardite lente à streptocoque viridans par doses massives de Pénicilline. (Société Méd. des Hôpitaux), 12-10-45.

Gennes (de) (L.) et Cournot. — Le traitement de l'endocardite maligne par la Pénicilline. *Presse Médicale,* N° 37, 15-7-1945.

Gilchrist et Murray. — *Edimbourg Médical Journal,* 12-1933, page 587.

Giraud (G.) et Cazal (P.). — Pénicilline et endocardite maligne. Particularités, incidences et accidents du traitement pénicillique. *Le Sud Médical et Chirurgical*, Marseille, pages 116-120.

Hansen (M.-A.). — Présentation d'un cas d'endocardite lente chez une cardiaque enceinte au huitième mois. Pénicillinothérapie, accouchement normal, guérison. (Compte rendu Société Gyn. et Obst. de Strasbourg), 10-7-48. *Presse Médicale*, 22-1-49.

Harvier (P.) et Perrault (M.). — L'endocardite maligne lente (maladie d'Osler) serait susceptible de guérir par la pénicillinothérapie massive. *Paris Médical*, N° 34, pages 365-366, 30-11-1945.

Harvier (P.) et Sarrazin (A.). — Endocardite subaiguë à entérocoques, guérie par l'association Pénicilline-Streptomycine. *Paris Médical*, 24 avril 1948, page 209.

Harris (F.-I.). — Les injections intramusculaires continues de Pénicilline. (J.A.M.A.), septembre 1944.

Hirsch et Dowling (H.-F.) — Observations sur la méthode d'administration intramusculaire continue de la Pénicilline. *Am. J. of Méd. Sc.*, oct. 45, 21 N° 4, page 435.

James (E.), Paulin (Th.-J.) et Mac Loughen. — Le traitement de l'endocardite subaiguë par la Pénicilline. *Annals of internat médecine*. Vol. 22, N° 4, 22-1-46, p. 64.

Kelson et White. — A new méthod of treatment of subacute bactérial endocarditis. Emploi de l'Héparine. (J.A.M.A.) 1939, 113, 1.700.

Kobacker. — Endocardite. Césarienne. Mort quatre jours après l'hémoculture, à la naissance positive, était négative une semaine plus tard. (J.A.M.A.) 1930, t. lxxxv, page 268.

Lichwitz (A.) et Bernal (P.). — Les raisons des échecs du traitement de l'endocardite maligne lente par la Pénicilline. *Presse Médicale*, 24-8-1946, N° 39, p. 546.

Lœwe (L.) et Rosenblat (P.). — A refractory case of subacute bacterial endocarditis due to veillonella gazogenes clinically arrested by a combination of penicillin sodium paraaminohippurate, and heparin. *Am. Heart Jour.*, 1946, 32-327.

Lull (C. B.), Hingson (R. A.). — Control of pain in chilbirth, 1948. Kippincott, éditeur.

Lutembacer (R.). — La Pénicilline et les endocardites malignes. *Bulletin Médical* N° 3, 21-1-1946, page 30.

Mach (R.), Dubois (J.-P.), Wirth (J.), Montmollin (B. »1). — Le traitement de l'endocardite lente par la Pénicilline. *Revue Médicale de la Suisse Romande*, Lausanne. 64, N° 11, 25-11-46, pages 713-734. (Semaine des Hôpitaux de Paris), N° 1, 7-1-46, page 42.

Mainguet (S.A.P.). — Endocardite lente d'Osler et grossesse. Résultats de la pénicillinothérapie. *Thèse Paris,* 16-1-48, N° 33.

Muller et Collaborateurs. — (Société Médicale des Hôpitaux de Paris), 7-11-47, pages 883-887.

Mac Neal et Blevins. — Arrest and repair in experimental endocarditis lenta. *Am. Path. Journal,* mars 1946.

Mendelsohn. — Pregnancy and subacute bacterial endocarditis. *Am. J. Obst. and Gyn.,* 1948, tome 56, page 645. (J.A.M.A.) 1949, I, page 477.

Martin (R.), Sureaub, Berrod (J.), Fribourg (A.), Blanc, Depin (F.) et Schun (O.). — Résultats obtenus chez huit malades atteints d'endocardite maligne lente de Jaccoud-Osler traités par la Pénicilline. (Société Médicale des Hôpitaux), 11 janvier 1946. *Paris Médical,* 24-1-1946, pages-25-36.

Meyer, Friedman M. D. San Francisco, W. N. Hamburger M. D. et L. M. Katz M. D. Chicago. — Emploi de l'Héparine dans l'endocardite bactérienne subaiguë (rapport préliminaire). (J.A.M.A.), 4-11-1939, pages 1.702-1.703.

Ollivier. — Etude sur les maladies chroniques d'origine puerpérale. *Arch. de Médecine* 1873, p. 420.

Olmer, Erlande, Erandenburg. — Endocardite maligne prolongée et rhumatisme cardiaque intriqué, forme rénale terminale. *France Méd.,* juiliet 1945.

Opperts. — Endocardites malignes lentes. (Conceptions modernes, traitement par la Pénicilline). *Thèse Paris* 1946, N° 382.

Page et Campbell (J.-V.). — Endocardite à « Streptococcus viridans » au cours de lo grossesse. *Am. J. Obst. Gyn.,* juiliet 39, 38. N° 1, pages 97 à 104.

Porak. — Thèse d'agrégation 1894. N° 306.

Reid (V.-C.). — (J.A.M.A.) 1930, t. 95, page 1.468.

Riser, Dardenne, Mme Enjalbert, M. Monnier et Pigassou. — Emploi du bactériophage spécifique dans le traitement de l'endocardite à entérocoque. (Société Médicale des Hôpitaux de Paris), séance du 28 janvier 1949.

Saric et Athame. — Traitement des endocardites par la Pénicilline. (Soc. Méd. des Hôp. de Bordeaux), 8 juin 1945.

Saul (R.) et Kelson (M.D.). — Emploi de la sulfapyridine et de l'héparine en combinaison (rapport préliminaire). (J.A.M.A.) 1939, pages 1.700 et suivantes.

Smith (C.), Sauls (H.-C.), Stone (C.-F.). — Subacute bacterial endocarditis due to stretococcus viridans. (J.A.M.A.) 1942, 119, 478.

THIL (Ch.-J.) et MEYER. — Experience with Penicillin and dicoumarol in the treatment of subacute endocarditis. *Am. J. of Med.*, Sc. 213, N° 3, page 300, 1947.

THIODET et BRATIGNY. — Endocardite OSLER à hémoculture négative. Ouroculture positive. Traitement Pénicilline. Mort en insuffisance cardiaque. (Soc. Méd. Hôp. d'Alger), séance du 11 décembre 1948.

THOMAS (H.), HUNTER (M.-D.) et RICHARD B. DUANE, Jr M. D. — Subacute bacterial endocarditis due to gram négatif organisms. (J.A.M.A.) 3-1946, page 209.

TWERWILLIGER. — Endocardite bactérienne subaiguë pendant la grossesse. *Am. J. of Obst.*, février 1934, p. 248.

VARLIETTE (Hélène). — Contribution à l'étude du traitement des endocardites malignes par la Pénicilline. *Thèse Paris* 1946, N° 650.

VIGNES (H.). — Maladies des femmes enceintes. Paris, 1935.

WALSER. — Subacute bacterial endocarditis of streptococcus viridans type in Pregnancy. *Am. J. of Obst.* 1928, t. XV, pages 840-278.

WALTER, J. Priest M. D. et CHARLES J. M. C. GEE M. D. Chicago. — La streptomycine dans le traitement de l'endocardite subaiguë d'origine bactérienne. (J.A.M.A.) 21-9-1946.

WARTER (J.) MAYER (G.) et DELVAUX (L.). — Endocardite maligne et grossesse. Résultats favorables de pénicillinothérapie dans deux cas. *Strasbourg Médical* 1949, p. 156.